

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 33 366.1

Anmeldetag: 23. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung: In 6-Stellung substituierte Indolinonderivate, ihre
Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 25. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Hiebing', written over a horizontal line.

Hiebing

Boehringer Ingelheim Pharma KG

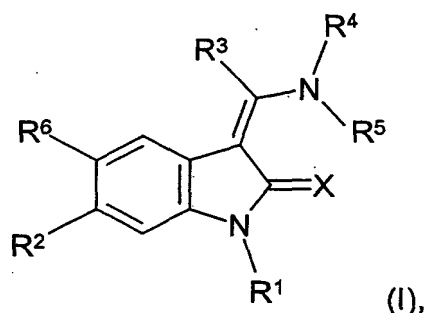
Case 1/1373

D-55216 Ingelheim

Prioritätstext

5 In 6-Stellung substituierte Indolinonderivate, ihre Herstellung und
ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft in 6-Stellung substituierte Indolinonderivate der
10 allgemeinen Formel



deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,
15 insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene
20 Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R und HGFR, Flt-3, sowie auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer
25 Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, die wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die

diese pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

5

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R¹ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Amino-methyl-, C₁₋₃-Alkylaminomethyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminomethyl- oder eine 5- bis 7-
10 gliedrige Cycloalkyleniminomethylgruppe,

R² ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyanogruppe,

R³ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe oder

15

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten
20 sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

25

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, Phenyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-carbonyl)-amino-, Benzyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(benzyl-carbonyl)-amino-,
30 Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenylamino-, Diphenylamino-, N-Phenyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Benzylamino-, Dibenzylamino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Heteroaryl-amino-, N-Heteroaryl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₄-alkylsulfonylamino-, Phenyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-sulfonylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, Benzylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(benzyl-carbonyl)-amino-, Phenylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenylcarbonyl)-amino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, (C₁₋₆-Alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₆-alkyl-carbonyl)-amino-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-carbonyl)-amino-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, (C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, (Heteroaryl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(heteroaryl-carbonyl)-amino-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-sulfonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-sulfonyl)-amino-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, (C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, (Heteroaryl-sulfonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(heteroaryl-sulfonyl)-amino-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe substituiert ist,

durch eine Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, (C₁₋₃-Alkyl-amino)-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkenylgruppe,

durch eine Heteroarylgruppe oder

durch eine Cycloalkylenimino- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringgliedern, in denen jeweils eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist oder beide mit der Iminogruppe verknüpften Methylengruppen jeweils durch

eine Carbonylgruppe ersetzt sind oder eine mit der Iminogruppe verknüpfte
-CH₂-CH₂- Gruppe durch die Gruppe -O-CO- ersetzt ist, wobei die Carbonyl-
gruppe der -O-CO- Gruppe mit der Iminogruppe verknüpft ist und wobei an
die 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder

durch eine Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkylen-
iminosulfonyl-, Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-
C₁₋₃-alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl-C₁₋₃-alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7
Ringgliedern, wobei

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen
Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-,
Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
carbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-
C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-,
Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-
oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein
können,

R⁴ eine Benzopyrazolylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-
carbonyl]-amino- oder N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-N-C₁₋₃-alkyl-
aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyl-
gruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe
substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R₉ substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-amino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

10 R₉ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

15 eine C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylsulfonylgruppe,

eine C₁₋₄-Alkoxygruppe, eine ω-C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, ω-Amino-C₂₋₃-alkoxy-, ω-(C₁₋₃-Alkylamino)-C₂₋₃-alkoxy-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, ω-(Phenyl-C₁₋₃-alkylamino)-C₂₋₃-alkoxy-, ω-[N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino]-C₂₋₃-alkoxy-, ω-(C₅₋₇-Cycloalkylenimino)-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkyl-mercaptogruppe,

25 eine Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylaminocarbonyl-, (Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonylgruppe,

30 eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carbamoyl-, Di-N-(C₁₋₃-alkyl)-carbamoyl-, Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, (C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

5

der Cycloalkylenteil über zwei benachbarte Ringatome mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder über zwei nicht benachbarte Ringatome mit einer Methylen- oder Ethylengruppe verbrückt sein kann oder

10

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

15

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert oder

20

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NH-Gruppe oder durch ein Stickstoffatom, das durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl- oder Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,

25

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

30

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine durch die Gruppe R₁₀ substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

R₁₀ eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- oder -CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann oder eine -(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl-, Triazolyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine ω -Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-(ω -hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω -hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder Di-(ω -(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-amino-gruppe,

5 eine C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-C₂₋₃-alkyl-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-amino-, *N*-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder *N*-{ ω -[*N*-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino]-(C₁₋₄-alkyl)}-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

10

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

15 eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

eine *N*-(ω -Amino-C₂₋₃-alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-(ω -C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-[ω -Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl]-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-(ω -C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder *N*-(ω -C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

20

eine Guanidinogruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

25

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können,

30

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Hydroxy-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet,

oder R₉ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, N-[Amino-C₁₋₃-alkyl]-aminocarbonyl-, N-[(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-aminocarbonyl-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-aminocarbonyl-, N-[Amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, N-[(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe substituiert ist,

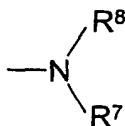
wobei in den oben erwähnten Cycloalkyleniminogruppen ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe ersetzt sein können oder

ein oder zwei Wasserstoffatome, die an ein nicht der Iminogruppe benachbartes Kohlenstoffatom gebunden sind, durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe ersetzt sein können und/oder

die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine der Gruppen -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -O- ersetzt sein kann,

eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-aminogruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, oder

eine Gruppe der Formel



bedeutet, in der

R^7 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

eine terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Trifluormethyl-, Amino-carbonyl-, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkyl-sulfonylamino-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminosulfonylgruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine terminal durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe,

eine C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-, Benzylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-, Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl- mit 5 bis 7 Ringatomen im Cycloalkyleniminoteil, C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-, Amino- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl-, Heteroaryl- C_{1-3} -alkyl-sulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe oder

eine im Phenylteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylcarbonylgruppe und

R^8 eine C_{1-3} -Alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-amino-carbonyl- oder 1- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperidin-4-yl-aminocarbonylgruppe,

eine endständig durch eine $(\omega$ -Alkoxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-amino- oder N-[Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl]-N- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-4} -Alkyl-carbonylgruppe oder

eine durch einen der unter R^{10} beschriebenen Reste terminal substituierte C_{2-4} -Alkyl-, Carbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl- oder Carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe bedeuten,

wobei R^{10} zusätzlich auch eine C_{5-7} -Cycloalkyloxygruppe, in der die Methylengruppe in Position 4 durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe substituiert sein kann,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-aminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-carbonyl- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

oder N-(Heteroaryl- C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe darstellen kann,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe,

wobei die in den oben erwähnten Definitionen enthaltenen unsubstituierten, mono- oder disubstituierten Phenylgruppen, ob einfach gebunden oder ankondensiert,

zusätzlich durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder durch eine oder zwei C_{1-5} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminosulfonyl-, Trifluor-methyl-, Nitro-, Amino-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

- 5 wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

10 die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

15

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

20

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

25

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

- 30 und wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

ausgenommen die Verbindungen

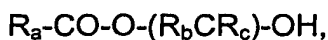
(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-chlor-2-indolinon
und

5

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-brom-2-indolinon.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der
10 der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylen-
gruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl- oder
15 C₁₋₆-Alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt,
20 ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel

25



in dem

R_a eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

30

R_b ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe
und

R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkyl-carbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Bu-tanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₄-alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl- oder R_aCO-O-(R_bCR_c)-O-CO-Gruppe, in der

R_a eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_c ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder R_aCO-O-(R_bCR_c)-O-Gruppe, in der R_a bis R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

und zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

Als bevorzugte Prodrugs-Reste für eine Carboxygruppe kommt eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propyloxy-carbonyl-, Isopropyloxycarbonyl-, n-Butyloxycarbonyl-, n-Pentyloxycarbonyl-, n-Hexyloxycarbonyl- oder Cyclohexyloxycarbonylgruppe oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonylgruppe und

für eine Imino- oder Aminogruppe eine C₁₋₉-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propyloxycarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl-, n-Butyloxycarbonyl-, n-Pentyloxycarbonyl-, n-Hexyloxycarbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyl-,

n-Heptyloxycarbonyl-, n-Octyloxycarbonyl- oder n-Nonyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylcarbonylgruppe wie die Benzoyl- oder 4-Ethyl-benzoylgruppe, eine Pyridinoylgruppe wie die Nicotinoylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-n-C₂₋₃-alkoxy-carbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-C₁₋₄-alkoxy-carbonylgruppe wie die 2-Methylsulfonylethoxycarbonyl- oder 2-(2-Ethoxy)-ethoxycarbonylgruppe in Betracht.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, sowie Alkanoyl- und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R¹ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Aminomethyl-, C₁₋₃-Alkylaminomethyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminomethyl- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminomethylgruppe,

R² ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyanogruppe,

25

R³ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe oder

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluor-
methyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-
amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, Phenyl-carbonylamino-,
5 N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-carbonyl)-amino-, Benzyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-
Alkyl)-N-(benzyl-carbonyl)-amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-
Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkylsulfonyl)-amino-, Phenylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-
(phenylsulfonyl)-amino-, Benzylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(benzyl-
sulfonyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

10 durch eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-
Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, [Di-(C₁₋₃-
alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-, Benzylamino-C₁₋₃-alkyl-, Dibenzylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-
Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Benzylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-
15 3-Alkyl)-N-(benzylcarbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-,
N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenylcarbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-C₁₋₃-alkyl-,
Diphenylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-Phenyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Hetero-
aryl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-Heteroaryl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-
sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl-sulfonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-
20 , Phenyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-sulfonyl)-amino-C₁₋₃-
alkyl-, Benzyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(benzyl-sulfonyl)-
amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-
amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkoxy-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-,
Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-
25 alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₆-Alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-
Alkyl)-N-(C₁₋₆-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonyl)-
amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-,
(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-
cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-
30 carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-
amino-C₁₋₃-alkyl-, (Heteroaryl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-
(heteroaryl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-
(C₁₋₃-alkyl)-, Tetrazolyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, (C₁₋₃-Alkyl-amino)-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, Di-(C₁₋₃-alkylamino)-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkenylgruppe oder

5 durch eine Cycloalkylenimino- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringgliedern, in denen jeweils eine oder zwei dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein können oder eine mit der Iminogruppe verknüpfte –CH₂-CH₂- Gruppe durch die Gruppe –O-CO- ersetzt sein kann, wobei die
10 Carbonylgruppe der –O-CO- Gruppe mit der Iminogruppe verknüpft ist,

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

15 R⁴ eine Benzopyrazolyl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-ylgruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die durch eine N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-amino- oder N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-N-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe substituiert ist, oder

20 eine Phenyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl- oder Naphthylgruppe, die im Kohlenstoffgerüst jeweils

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomben, durch ein C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Cyano-, Nitro-, Carboxy- oder Trifluormethylgruppe,
25

durch eine ω-Amino-C₂₋₃-alkoxy-, ω-[(C₁₋₃-Alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-,
30 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder Heteroarylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(ω-amino-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[ω-(Di-(C₁₋₃-alkyl)-

amino)-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, N-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-(ω-C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-{ω-[N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino]-(C₁₋₄-alkyl)}-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Heteroaryl-, Triazolyl- oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

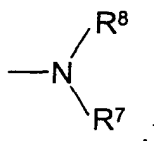
wobei in den oben erwähnten Cycloalkyleniminogruppen ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe ersetzt sein können und/oder

die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine der Gruppen -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)- oder -O- ersetzt sein kann,

durch eine Carbonylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, N-[Amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-, N-[(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-, N-[Amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, Benzylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- mit 5 bis 7 Ringatomen im Cycloalkyleniminoteil, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe oder eine im Phenylteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylcarbonylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder *N*-Benzyl-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₂₋₄-Alkylgruppe, eine Amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-gruppe,

eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-amino-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-aminocarbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-aminocarbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-oxy-carbonyl- oder (Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine endständig durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-, Amino-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, (ω -Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω -hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, (ω -Alkoxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω -alkoxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, *N*-Benzyl-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl- oder Heteroarylgruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe bedeuten,

wobei die Cycloalkylengruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann und/oder

eine oder zwei mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können und/oder

die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyliminogruppe durch ein -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Benzyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)- oder -O- ersetzt sein kann und/oder

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome der Cycloalkylenimino-gruppe ein Phenylring ankondensiert sein kann,

substituiert sein können, wobei eine 2- oder 3-verknüpfte Pyrrolylgruppe zusätzlich am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe bedeuten,

wobei die in den oben erwähnten Definitionen enthaltenen unsubstituierten, mono- oder disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe oder durch zwei Methylgruppen substituiert sein können,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

5

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, [(C₁₋₃-Alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

10

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

15

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

20

zu verstehen ist und

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

25

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

ausgenommen die Verbindungen

30

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-chlor-2-indolinon und

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-brom-2-indolinon.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 5 R¹ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Amino-methyl-, C₁₋₃-Alkylaminomethyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminomethyl- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminomethylgruppe,

R² ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyanogruppe,

10

R³ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe oder

- eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder
15 Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

20

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

25

durch eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-, Benzylamino-C₁₋₃-alkyl-, Dibenzylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Benzylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-,
30 Phenylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-C₁₋₃-alkyl-, Diphenylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-Phenyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-Heteroaryl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Benzyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-

carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-3} -Alkylamino)-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-6} -Alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, N -(C_{1-3} -Alkyl)- N -(C_{1-6} -alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, (C_{3-7} -Cycloalkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, N -(C_{1-3} -Alkyl)- N -(C_{3-7} -cycloalkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, (C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, N -(C_{1-3} -Alkyl)- N -(C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, N -(C_{1-3} -Alkyl)- N -(C_{1-4} -alkoxy- C_{1-3} -alkyl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, (Heteroaryl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, N -(C_{1-3} -Alkyl)- N -(heteroaryl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Tetrazolyl- C_{1-3} -alkyl- oder Imidazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

durch eine Carboxy- C_{2-3} -alkenyl-, Aminocarbonyl- C_{2-3} -alkenyl- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{2-3} -alkenylgruppe oder

durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der eine oder zwei dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können oder eine mit der Iminogruppe verknüpfte $-CH_2-CH_2-$ Gruppe durch die Gruppe $-O-CO-$ ersetzt sein kann, wobei die Carbonylgruppe der $-O-CO-$ Gruppe mit der Iminogruppe verknüpft ist,

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^4 eine Benzopyrazolyl- oder 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-4-ylgruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die durch eine N -[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl]-amino- oder N -[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl]- N -(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

eine Phenyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl- oder Naphthylgruppe, die im Kohlenstoffgerüst jeweils

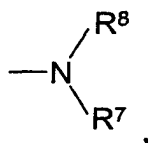
durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomben, durch ein C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Cyano-, Nitro-, Carboxy- oder Trifluormethylgruppe,

durch eine ω -[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Imidazolyl-, C₁₋₃-Alkyl-imidazolyl- oder [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-imidazolylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(ω -amino-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[ω -(Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino)-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, N-(ω -Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω -Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-(ω -C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-{ ω -[N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino]-(C₁₋₄-alkyl)}-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyridinyl-, Triazolyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-piperidin-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, (C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, (C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazinogruppe substituiert ist,

durch eine Carbonylgruppe, die durch eine C₁₋₄-Alkoxy-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperidino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-piperazino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Furanylcarbonyl-, Pyrrolidino-C₁₋₃-

alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe oder eine im Phenylteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylcarbonylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₄-alkyl-amino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine terminal durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe,

eine 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-aminocarbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-aminocarbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-oxy-carbonyl- oder (Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonylgruppe oder

eine endständig durch eine Hydroxy-, Amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Imidazolyl-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-, Morpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-1-yl- oder Phthalimido-gruppe substituierte C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe bedeuten,

substituiert sein können, wobei eine 2- oder 3-verknüpfte Pyrrolylgruppe zusätzlich am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe bedeuten,

wobei die in den oben erwähnten Definitionen enthaltenen unsubstituierten, mono- oder disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder

Iodatom oder durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe oder durch zwei Methylgruppen substituiert sein können,

5

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

10 wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

15

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

20 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

25

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

30

zu verstehen ist und

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

ausgenommen die Verbindungen

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-chlor-2-indolinon
und

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-brom-2-indolinon.

Eine erste besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 und X wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R^4 eine Benzopyrazolyl- oder 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-4-ylgruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die durch eine *N*-[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl]-amino- oder *N*-[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl]-*N*- C_{1-3} -alkyl-aminogruppe substituiert ist, oder

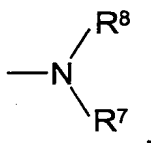
eine Phenyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl- oder Naphthylgruppe, die im Kohlenstoffgerüst jeweils

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch ein C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Cyano-, Nitro-, Carboxy- oder Trifluormethylgruppe,

durch eine ω -[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkoxy-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-sulfonyl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazino-, Imidazolyl-, C_{1-3} -Alkyl-imidazolyl- oder [Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino]- C_{1-3} -alkyl-imidazolylgruppe,

durch eine Carbonylgruppe, die durch eine C₁₋₄-Alkoxy-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperidino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-piperazino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Furanylcabonyl-, Pyrrolidino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe oder eine im Phenylteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylcarbonylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-amino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine terminal durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe,

eine 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-aminocarbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-aminocarbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-oxy-carbonyl- oder (Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonylgruppe oder

eine endständig durch eine Hydroxy-, Amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, N-Benzyl-N-

(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Imidazolyl-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-, Morpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-1-yl- oder Phthalimido-gruppe substituierte C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe bedeuten,

substituiert sein können, wobei eine 2- oder 3-verknüpfte Pyrrolylgruppe zusätzlich am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, bedeutet,

wobei die in den oben erwähnten Definitionen enthaltenen unsubstituierten, mono- oder disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe oder durch zwei Methylgruppen substituiert sein können,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

5 und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

10

zu verstehen ist und

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

15

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine zweite besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

20

R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ und X wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R³ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe oder

25 eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

30

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, C₁₋₄-Alkyloxy-

carbonylamino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-, Benzylamino-C₁₋₃-alkyl-, Dibenzylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Benzylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-C₁₋₃-alkyl-, Diphenylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-Phenyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-Heteroaryl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Benzyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₆-Alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₆-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Heteroaryl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(heteroaryl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-(C₁₋₃-alkyl)-, Tetrazolyl-C₁₋₃-alkyl- oder Imidazolyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkenylgruppe oder

durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der eine oder zwei dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können oder eine mit der Iminogruppe verknüpfte -CH₂-CH₂-Gruppe durch die Gruppe -O-CO- ersetzt sein kann, wobei die Carbonylgruppe der -O-CO- Gruppe mit der Iminogruppe verknüpft ist,

substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, bedeutet,

wobei die in den oben erwähnten Definitionen enthaltenen unsubstituierten, mono- oder disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-,
5 Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe oder durch zwei Methylgruppen substituiert sein können,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen
10 einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratom
ersetzt sein können,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroaryl-
gruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe
15 substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-
20 oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder
Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe
substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätz-
25 lich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe
substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

30 und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen
Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring
ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein
Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten
Phenylrings erfolgt,

zu verstehen ist und

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo
5 absplaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Besondes bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind

10 diejenigen, in denen

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R¹ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Amino-
15 methyl-, C₁₋₃-Alkylaminomethyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminomethyl- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminomethylgruppe,

R² ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyanogruppe,

20 R³ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe oder

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder
25 verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonylamino-, Benzyloxy- oder Hydroxygruppe,

30 durch eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Benzylamino-C₁₋₃-alkyl-, Dibenzylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-

carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Benzylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylcarbonyl-
amino-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-C₁₋₃-
alkyl-, Diphenylamino-C₁₋₃-alkyl-, *N*-Phenyl-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-,
Heteroarylamino-C₁₋₃-alkyl-, *N*-Heteroaryl-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-
5 Alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Benzyl-
sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, *N*-(C₁₋₄-Alkoxy-
carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-
carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-
piperazin-1-yl-carbonyl-(C₁₋₃-alkyl)- oder Tetrazolyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

10 durch eine Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl-
gruppe oder

15 durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppen, in der eine oder zwei
dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe
ersetzt sein können oder eine mit der Iminogruppe verknüpfte -CH₂-CH₂-
Gruppe durch die Gruppe -O-CO- ersetzt sein kann, wobei die Carbonyl-
gruppe der -O-CO- Gruppe mit der Iminogruppe verknüpft ist,

20 substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein
können,

R⁴ eine Benzopyrazolyl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-ylgruppe,

25 eine Cyclohexylgruppe, die durch eine *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-
amino- oder *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe
substituiert ist, oder

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Naphthylgruppe oder eine gegebenenfalls am Stickstoff
30 durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyrrolgruppe, die jeweils

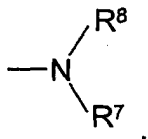
durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch ein C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-
Alkoxy-, Cyano-, Nitro-, Carboxy- oder Trifluormethylgruppe,

durch eine ω -[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Imidazolyl-, C₁₋₃-Alkylimidazolyl- oder [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-imidazolylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(ω -amino-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[ω -(Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino)-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, N-(ω -Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω -Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-(ω -C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-{ ω -[N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino]-(C₁₋₃-alkyl)}-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyridinyl-, Triazolyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-piperidin-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, (C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-carbonyl- oder 4-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazinogruppe substituiert ist,

durch eine Carbonylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperidino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazino- oder (C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzyl-carbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Furanylcarbonyl-, Pyrrolidino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe oder

eine im Phenylteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylcarbonylgruppe und

5 R^8 eine C_{1-3} -Alkyl-, ω -[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-amino-carbonyl- oder ω -[*N*-Benzyl-*N*-(C_{1-3} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkylgruppe oder

10 eine 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl-aminocarbonyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-4-yl-aminocarbonyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-4-yl-oxy-carbonyl- oder (Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonylgruppe oder

15 eine endständig durch eine Hydroxy-, Amino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Di-(ω -hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-amino-, *N*-Benzyl-*N*-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, *N*-[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl]-*N*-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Imidazolyl-, Piperazino-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-(C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-homopiperazin-1-yl-, Morpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-4-yl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-1-yl- oder Phthalimido-
20 gruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl-carbonylgruppe bedeuten, substituiert sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

25 R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe bedeuten,

wobei die in den oben erwähnten Definitionen enthaltenen unsubstituierten, mono- oder disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch eine Cyano- oder eine Methoxygruppe oder durch zwei Methylgruppen substituiert sein können, und

30 wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

5

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

10

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

15

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

20

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

25

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

30

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R¹ ein Wasserstoffatom,

R² ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyanogruppe,

5

R³ eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

10

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-aminogruppe,

15

durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder (Phenyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

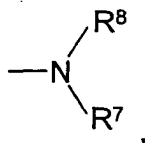
20

R⁴ eine Phenylgruppe, die

durch eine endständig durch eine Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe oder

25

durch eine Gruppe der Formel



in der

30

R⁷ eine C₁₋₂-Alkyl-, C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe und

R^8 eine C_{1-3} -Alkyl- oder ω -[Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkylgruppe oder

eine endständig durch eine Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-, Piperazino- oder 4-
(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-ylgruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl-carbonylgruppe
bedeuten, substituiert ist,

R^5 ein Wasserstoffatom und

R^6 ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen
einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome
ersetzt sein können,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in
vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

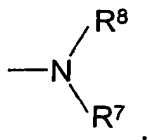
deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine erste besonders zu erwähnende Untergruppe von ganz besonders bevorzugten
Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 und R^6 wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R^4 eine Phenylgruppe, die

durch eine Gruppe der Formel



in der

R^7 eine C_{1-2} -Alkyl-, C_{1-2} -Alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-carbonyl-
 C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe und

R^8 eine C_{1-3} -Alkyl- oder ω -[Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkylgruppe oder

5

eine endständig durch eine Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-, Piperazino- oder 4-
(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-ylgruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl-carbonylgruppe
bedeuten, substituiert ist, bedeutet,

10 wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen
einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome
ersetzt sein können,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in
15 vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine zweite besonders zu erwähnende Untergruppe von ganz besonders
20 bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^6 wie vorstehend erwähnt definiert sind und

25 R^3 eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch
eine C_{1-3} -Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend
genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich
in 3- oder 4-Position

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

30

durch eine C_{1-3} -Alkoxy- oder C_{1-2} -Alkyl-carbonyl-aminogruppe oder

durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder (Phenyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

5 substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome
10 ersetzt sein können,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

15 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine zweite besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

20 X ein Sauerstoffatom,

R¹ ein Wasserstoffatom,

25 R² ein Bromatom,

R³ eine Phenylgruppe,

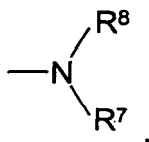
R⁴ eine 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-ylgruppe

30 oder eine Phenylgruppe, die in 4-Position

durch eine terminal durch eine C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[ω-(Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino)-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

durch eine 1-(C₁₋₃-Alkyl)-imidazol-2-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe oder

5 durch eine Gruppe der Formel



in der

10 R⁷ eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe und

R⁸ eine ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkyl-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, ω-[4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl]-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-
15 oder ω-{N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkyl}-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino}-C₁₋₃-alkyl-carbonylgruppe bedeutet, substituiert ist,

R⁵ ein Wasserstoffatom und

20 R⁶ ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

25 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine dritte besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

30 X ein Sauerstoffatom,

R¹ ein Wasserstoffatom,

R² ein Fluoratom,

- 5 R³ eine Phenylgruppe, die in 3- oder 4-Position gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Iodatom oder durch eine Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₅-Alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(Phenyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(Benzyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkylsulfonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(Phenylsulfonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(Benzylsulfonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, 2-(Aminocarbonyl)-C₂₋₃-alkenyl- oder 2-(C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl)-C₂₋₃-alkenylgruppe substituiert ist,

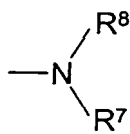
oder eine in 3-, 4- und 5-Position durch Fluoratome trisubstituierte Phenylgruppe,

- 20 R⁴ eine Phenylgruppe, die in 4-Position

durch eine terminal durch eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-imidazol-2-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe oder

- 30 durch eine Gruppe der Formel



in der

R^7 eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe und

R^8 eine C_{1-3} -Alkyl-, ω -[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkyl-, ω -[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino]- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, ω -[4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl]- C_{1-3} -alkyl-carbonyl- oder ω -{ N -[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl]- N -(C_{1-3} -alkyl)-amino]- C_{1-3} -alkyl-carbonylgruppe bedeutet, substituiert sein kann,

R^5 ein Wasserstoffatom und

R^6 ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei unter einer Herteroarylgruppe eine Pyridinyl-, Furyl- oder Thienylgruppe zu verstehen ist,

wobei in den oben erwähnten Definitionen enthaltene unsubstituierte oder mono-substituierte Phenylgruppen zusätzlich durch eine Methoxygruppe substituiert sein können und

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine vierte besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R^1 ein Wasserstoffatom,

R² eine Cyanogruppe,

R³ eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenyl-
gruppe,

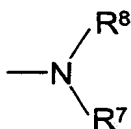
R⁴ eine Phenylgruppe, die in 3- oder 4-Position

durch ein Bromatom,

durch eine terminal durch eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

durch eine ω-Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy-, N-(Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe und

R⁸ eine ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-(C₂₋₃-alkyl)-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, ω-(Piperazin-1-yl)-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, ω-[4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl]-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, ω-[4-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-piperazin-1-yl]-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, ω-[4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl]-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, ω-Morpholino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- oder ω-{N-[Di-

(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino}-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-
gruppe bedeutet, substituiert ist,

R⁵ ein Wasserstoffatom und

R⁶ ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen
einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome
ersetzt sein können,

deren Stereoisomere und deren Salze.

Eine fünfte besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der
allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R¹ ein Wasserstoffatom,

R² ein Chloratom,

R³ eine Phenylgruppe, die in 3- oder 4-Position gegebenenfalls

durch ein Chlor- oder Iodatom,

durch eine Cyano-, Hydroxy-, Benzyloxy-, Amino- oder Nitrogruppe

oder durch eine Aminomethyl-, Acetylamino-, Phenylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-,
C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Acetyl-
aminomethyl-, Imidazol-1-yl-methyl-, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Carboxy-ethyl-,
2-Methoxycarbonyl-ethyl-, 2-Aminocarbonyl-ethyl-, 2-(Methylaminocarbonyl)-
ethyl- oder 2-Methoxycarbonyl-ethenylgruppe monosubstituiert ist,

oder eine 3-Hydroxy-4-nitro-phenyl-, 4-Amino-3-nitrophenyl- oder 3,4-Dimethoxy-phenylgruppe,

R⁴ eine 5-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-pyridin-2-yl-, 2-[N-Acetyl-N-(ω -dimethyl-amino-C₂₋₃-alkyl)-amino]-pyridin-5-yl-, Benzo-pyrazol-6-yl-, 1-Methyl-2-(4-methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-pyrrol-4-yl-, 2-(N-Dimethylamino-ethyl-N-methyl-amino-carbonyl)-pyrrol-4-yl-, 1-Methyl-2-(N-dimethylamino-ethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-pyrrol-4-yl-, 4-(N-Dimethylamino-methylcarbonylamino)-cyclohexyl- oder 4-[(N-Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]cyclohexylgruppe oder

eine Phenylgruppe, die in 3-Position durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Dimethylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Pyridin-4-yl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist oder in 4-Position

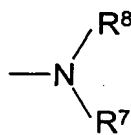
durch eine Carboxy-, ω -[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, Ethoxycarbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, 4-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl- oder N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

durch eine [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkylsulfonylgruppe,

durch eine terminal durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(2-Hydroxyethyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(2-hydroxyethyl)-amino-, Triazolyl-, N-(Methoxyethoxyethyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(Amino-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, N-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-amino- oder N-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

durch eine 1-Methyl-imidazol-2-yl-, 5-Methyl-1H-imidazol-4-yl-, 1-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-imidazol-2-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, Piperazinyl-carbonyl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonylgruppe oder

durch eine Gruppe der Formel



5 in der

R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Benzylcarbonyl-, Pyridinyl-carbonyl-, Furanylcabonyl-, Methoxymethylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe oder eine im Phenylteil
10 gegebenenfalls durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylcarbonylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkyl-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkyl-, ω-[N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkyl-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-carbonyl-, (Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-amino-carbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-oxy-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-amino-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe oder
15

eine endständig durch eine Hydroxy-, Amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(2-hydroxyethyl)-amino-, Acetyl-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Imidazol-1-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-,
20 4-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl- oder Phthalimidogruppe substituierte C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe bedeuten, substituiert ist,

30 R⁵ ein Wasserstoffatom und

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe bedeuten,

wobei die in den obigen Definitionen erwähnten unsubstituierten oder monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch eine Methoxy- oder eine Cyanogruppe oder durch zwei Methylgruppen substituiert sein können,

5

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratomer ersetzt sein können,

10 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Zusätzliche besonders zu erwähnende Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, von bevorzugten, besonders bevorzugten und ganz besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren jeweiligen Untergruppen sind diejenigen, in denen X, R¹, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ wie jeweils vorstehend erwähnt definiert sind und R² Fluor bedeutet.

15

Zusätzliche besonders zu erwähnende Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, von bevorzugten, besonders bevorzugten und ganz besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren jeweiligen Untergruppen sind diejenigen, in denen X, R¹, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ wie jeweils vorstehend erwähnt definiert sind und R² Chlor bedeutet.

20

Zusätzliche besonders zu erwähnende Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, von bevorzugten, besonders bevorzugten und ganz besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren jeweiligen Untergruppen sind diejenigen, in denen X, R¹, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ wie jeweils vorstehend erwähnt definiert sind und R² Brom bedeutet.

25

Zusätzliche besonders zu erwähnende Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, von bevorzugten, besonders bevorzugten und ganz besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren jeweiligen Untergruppen sind diejenigen, in denen X, R¹, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ wie jeweils vorstehend erwähnt definiert sind und R² Cyano bedeutet.

30

Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind besonders bevorzugt:

- 5 (a) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon,
- (b) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon,
- 10 (c) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon,
- 15 (e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon,
- 20 (g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon,
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon,
- 25 (i) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon,
- 30 (j) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon,

(k) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon,

5 (l) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(m) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

10 (n) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(o) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

15 (p) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(q) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

20 (r) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

25 (s) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

(t) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

30 (u) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(v) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(w) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(x) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(y) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(z) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-dimethylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(aa) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(ab) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(ac) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-acetyl-amino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

(ad) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

(ae) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(af) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-benzoylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon und

(ag) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

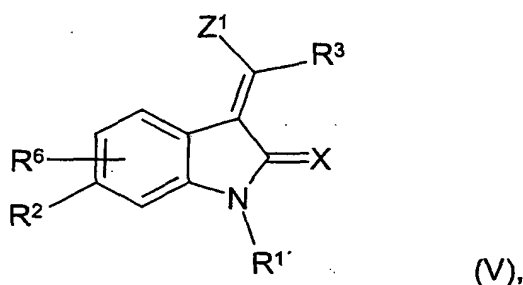
sowie deren Salze.

5

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

10



in der

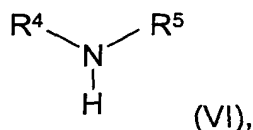
die Reste Z^1 und R^3 gegebenenfalls die Positionen tauschen können,

15 X , R^2 , R^3 und R^6 wie eingangs erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$ die für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei R^1 auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,

20 und Z^1 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



25 in der

R^4 und R^5 wie eingangs erwähnt definiert sind,

und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

5

als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht:

10

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Um-

15

Bedeutet Z^1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel V ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

20

Bedeutet Z^1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel V eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

25

Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wässrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/-

Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

30

oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer organischen Base wie Ammoniak, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁴ die Gruppe R⁸ enthält, wobei

R⁸ eine endständig durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxygruppe, Amino-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, (ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, (ω-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-alkoxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, N-Benzyl-N-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-C₁₋₃-alkyl-amino, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-gruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe bedeutet,

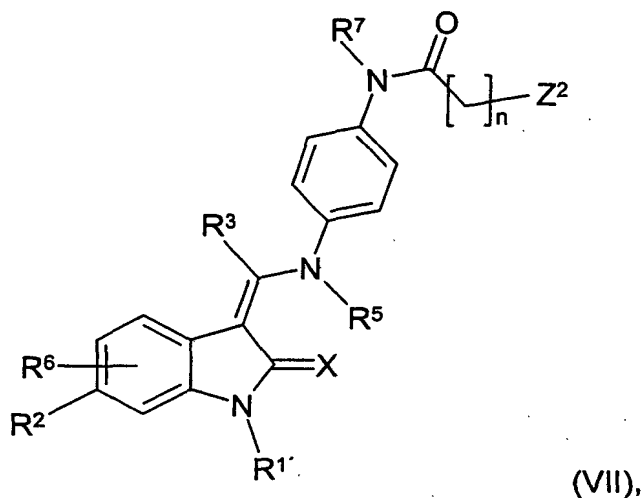
wobei die Cycloalkylengruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann und/oder

eine oder zwei mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können und/oder

die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyliminogruppe durch ein -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Benzyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)- oder -O- ersetzt sein kann und/oder

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome der Cycloalkylenimino-
gruppe ein Phenylring ankondensiert sein kann:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



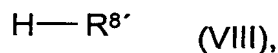
in der

R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 und X wie eingangs erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$ die für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für

das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei $R^{1'}$ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,
 n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 und

Z^2 eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom oder eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome oder die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Hydroxid-Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid oder einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^{8'}$ eine C_{1-3} -Alkyloxy-, Amino-, (C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, (ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, Di-(ω -hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, (ω -Alkoxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, Di-(ω -alkoxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-amino-, N -Benzyl- N - C_{1-3} -alkyl-amino-, N -[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-

C₁₋₃-alkyl]-N-C₁₋₃-alkyl-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe bedeutet,

wobei die Cycloalkylengruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann und/oder

eine oder zwei mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können und/oder

die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyliminogruppe durch ein -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Benzyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)- oder -O- ersetzt sein kann und/oder

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome der Cycloalkyleniminogruppe ein Phenylring ankondensiert sein kann,

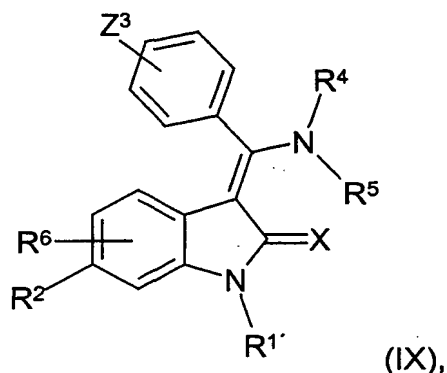
und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Toluol, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder deren Gemischen, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser als Cosolvens oder/und unter Zusatz einer inerten Hilfsbase, beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, bei Temperaturen zwischen -50°C und +100°C, vorzugsweise zwischen -10°C und +50°C, durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^3 eine durch eine Carboxy- C_{2-3} -alkenyl-, Aminocarbonyl- C_{2-3} -alkenyl-, (C_{1-3} -Alkylamino)-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl-, Di-(C_{1-3} -alkylamino)-carbonyl- C_{2-3} -alkenyl- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{2-3} -alkenylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

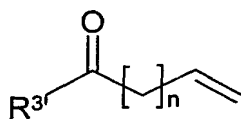


in der

R^2 , R^4 , R^5 , R^6 und X wie eingangs erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$ die für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei $R^{1'}$ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und

Z^3 eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom oder eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome oder die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxygruppe darstellt, mit einem Alken der allgemeinen Formel



(X),

in der

$R^{3'}$ eine Amino-, (C_{1-3} -Alkylamino)-, Di-(C_{1-3} -alkylamino)- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe und n die Zahl 0 oder 1 bedeutet.

Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise unter Palladium-Katalyse, beispielsweise mit Palladium(II)-acetat, Palladium(II)-chlorid, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-acetat, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Palladium/Aktivkohle, Bis-[1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan]-palladium(0), Dichloro-(1,2-bis-(diphenylphosphino)-ethan)-palladium(II), Tetrakistriphenylphosphin-palladium(0), Tris-(dibenzyliden-aceton)-dipalladium(0), 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen-dichloro-palladium(II) oder Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0)-Chloroform-Addukt in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Diisopropyl-ethylamin, Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat und einem Liganden wie Triphenylphosphin, Tri-ortho-tolyl-phosphin oder Tri-(tert.butyl)-phosphin in Lösungsmitteln wie Acetonitril, N-Methyl-pyrrolidinon, Dioxan oder Dimethylformamid und deren Gemische.

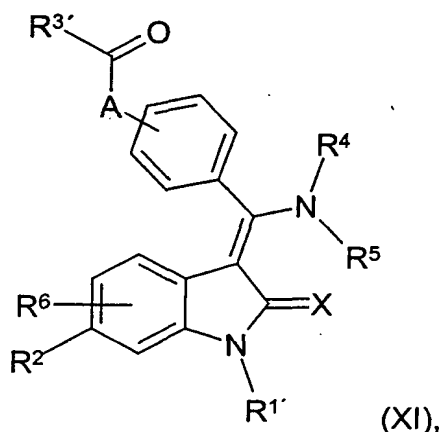
Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben.

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^3 eine durch

Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-3} -Alkylamino)-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-(C_{1-3} -alkyl)gruppen,

substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^2 , R^4 , R^5 , R^6 und X wie eingangs erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$ die für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei $R^{1'}$ auch eine gegebenenfalls

5 falls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,

A eine C_{2-3} -Alkenylgruppe und

$R^{3'}$ eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, (C_{1-3} -Alkylamino)-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- oder 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-ylgruppe darstellt.

- 10 Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie
- Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei
- 15 Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

- Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vor-
- 20 stehend unter Verfahren (a) beschrieben.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

25

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder

- 30 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Amino-carbonylverbindung übergeführt werden, oder

- 5 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, so kann diese mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

- 10 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden, oder

- 15 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cyanogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminomethylverbindung übergeführt werden, oder

- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Arylalkyloxygruppe enthält, so kann diese mittels Säure in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt werden, oder
- 20

- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Verseifung in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder
- 25

- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch eine Amino-, Alkyl-amino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder
- 30

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Reaktion mit Phosphorpentasulfid in eine entsprechende Thiocarbonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch eine Amino-, Alkyl-amino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die
5 Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel,
10 z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

15 Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem
20 Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

25 Die anschließende Acylierung oder Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit der entsprechenden freien Säure oder einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan,
30 Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Die Umsetzung mit der freien Säure kann gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden

Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methylmorpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, erfolgen. Die Umsetzung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung kann gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin oder bei Verwendung eines Anhydrids bei Gegenwart der entsprechenden Säure bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, erfolgen.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Die Veresterung oder Amidierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Umsetzung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol,

N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und
5 die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazole oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

10

Die anschließende Oxidation des Schwefelatoms wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Essigsäure, Essigsäure/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßiger-
15 weise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

15

Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressig-
20 säure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart
25 einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Iodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise
30 mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

25

30

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend

von einer entsprechenden Mercaptoverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure, Natriumperjodat oder Kaliumpermanganat in Essigsäure, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die anschließende Hydrierung einer Cyanogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Methylenchlorid, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise mit einem anorganischen Cyanat oder einem entsprechenden Isocyanat oder Carbamoylchlorid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Thiocarbonylverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise mit Phosphorpentasulfid oder (p-Methoxy-phenyl)-thionophosphin-Sulfid-Dimer (Lawesson Reagenz) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Toluol bei Temperaturen zwischen 80 und 120°C, vorzugsweise bei 120°C durchgeführt.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung mit einer Amidinogruppe übertragenden Verbindung wie 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig
5 gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.
10

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Tri-
15 fluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid,
20 Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei
25 Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

30 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-

chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

5

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien

10

Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoyleweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

15

20

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden.

25

Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure, Phenylsulfonsäure oder L-(+)-Mandelsäure in Betracht.

30

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Für Verbindungen der allgemeinen Formel I, die 2 oder mehr saure oder basische Gruppen enthalten, kommen auch Salze mit 2 oder mehr anorganischen oder organischen Basen oder Säuren in Betracht (sog. Disalze etc.).

5

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln V bis XI sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder können nach den vorstehend und in den Beispielen beschriebenen Verfahren erhalten werden. Beispielsweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel IX in der deutschen Patentanmeldung 198 44 003 beschrieben.

10

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R und HGFR, Flt-3, und auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

15

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurde nach folgendem Standardverfahren wie folgt geprüft:

20

Humane Nabelschnur Endothelzellen (HUVEC) wurden in IMDM (Gibco BRL), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FBS) (Sigma), 50 μ M β -Mercaptoethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15 μ g/ml Endothelzellwachstumsfaktor (ECGS, Collaborative Biomedical Products) und 100 μ g/ml Heparin (Sigma) auf Gelatine-beschichteten Kulturflaschen (0.2 % Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5 % CO₂ in wassergesättigter Atmosphäre kultiviert.

25

Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d.h. in Kulturmedium ohne Wachstumsfaktoren (ECGS + Heparin) gehalten. Die Zellen wurden mittels Trypsin/EDTA von den Kulturflaschen abgelöst und einmal in serumhaltigem Medium gewaschen. Anschließend wurden $2,5 \times 10^3$ Zellen pro well ausgesät.

30

Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml VEGF₁₆₅ (vascular endothelial growth factor; H. Weich, GBF Braunschweig) und 10 µg/ml Heparin stimuliert. Pro Platte wurden jeweils 6 wells als Kontrollwert nicht stimuliert.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100 % Dimethylsulfoxid gelöst und in verschiedenen Verdünnungen als Dreifachbestimmungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale Dimethylsulfoxid-Konzentration 0.3 % betrug.

10 Die Zellen wurden für 76 Stunden bei 37°C inkubiert, dann wurde für weitere 16 Stunden ³H-Thymidin (0.1 µ Ci/well, Amersham) zugegeben, um die DNA Synthese zu bestimmen. Anschließend wurden die radioaktiv markierten Zellen auf Filter-

15 matten immobilisiert und die eingebaute Radioaktivität in einem β-counter bestimmt. Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Mittelwert der nicht-stimulierten Zellen vom Mittelwert der Faktor-stimulierten Zellen (in Anwesenheit oder Abwesenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen) subtrahiert.

20 Die relative Zellproliferation wurde in Prozent der Kontrolle (HUVEC ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50 % hemmt (IC₅₀), abgeleitet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen einen IC₅₀ zwischen 50 µM und 1 nm auf.

25

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf die Proliferation von Zellen, insbesondere von Endothelzellen und von Tumorzellen, eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Krankheiten, in denen die Proliferation von Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, eine Rolle spielt.

30

So stellt beispielsweise die Proliferation von Endothelzellen und die damit verbundene Neovaskularisierung einen entscheidenden Schritt bei der Tumorprogression dar (Folkman J. et al., Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D. und Folkman J., Cell 86, 353-365, (1996)). Weiterhin ist die Proliferation von Endothel-

zellen auch bei Hämangiomen, bei der Metastasierung, der rheumatischen Arthritis, der Psoriasis und der okularen Neovaskularisierung von Bedeutung (Folkman J., Nature Med. 1, 27-31, (1995); Carmeliet P & Rakeh J., Nature 407, 249-257, (2000)).

Der therapeutische Nutzen von Inhibitoren der Endothelzellproliferation wurde im

5 Tiermodell beispielsweise von O'Reilly et al. und Parangi et al. gezeigt (O'Reilly M.S. et al., Cell 88, 277-285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002-2007, (1996)).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereo-

10 isomere oder deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich somit beispielsweise zur Behandlung von Tumoren (z.B. Plattenepithelkarzinom, Astrozytom,

Kaposi's Sarkom, Glioblastom, Lungenkrebs, Blasenkrebs, Hals- und Nacken-

karzinom, Melanom, Ovarkarzinom, Prostatakarzinom, Brustkrebs, kleinzelliges

Lungenkarzinom, Gliom, Colorektalkarzinom, urogenital Krebs und gastrointestinal

15 Karzinom sowie hämatologischer Krebserkrankungen, wie multiples Myelom),

Psoriasis, Arthritis (z. B. rheumatoide Arthritis), Hämangioma, Angiofibroma,

Augenerkrankungen (z.B. diabetische Retinopathie), neovaskuläres Glaukom,

Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulonephritis), diabetische Nephropathie, maligne

Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantations-

20 abstossungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose),

mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nerven-

gewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheter-

behandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen

Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen (z.B. Stents), oder anderen

25 Erkrankungen, bei denen Zellproliferation oder Angiogenese eine Rolle spielen.

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Ver-

bindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen

Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Mono-

30 therapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in

Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B.

Vinblastin, Taxol), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin,

Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren

metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Kinase-

Inhibitoren (z.B. EGFR-Kinase-Inhibitoren wie z.B. Iressa; Gleevec), allosterisch wirkenden Rezeptortyrosinkinase-Inhibitoren, Antikörpern (z.B. Herceptin), COX-2-Inhibitoren oder auch in Kombination mit Strahlentherapie etc. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel	Name
1.0	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.1	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.2	3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.3	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.4	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.5	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.6	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.7	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.8	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.9	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.10	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.11	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.12	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1.13	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylacetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.14	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyrid-3-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.15	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.16	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxy-benzoyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.17	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.18	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.19	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-Benzyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.21	3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.22	3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.23	3-Z-[1-(4-(N-(Benzylmethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.24	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.25	3-Z-[1-(4-((2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.26	3-Z-[1-(4-((N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1.27	3-Z-[1-(4-(Triazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.28	3-Z-[1-(4-(Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.29	3-Z-[1-(4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.30	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.31	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.32	3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.33	3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.34	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.35	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.36	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.37	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methoxyacetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.38	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.39	3-Z-[1-(4-(N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.40	3-Z-[1-(4-(N-(2-Benzylmethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1.41	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyrid-4-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.42	3-Z-[1-(4-(N-(Phthalimido-2-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.43	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.44	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.45	3-Z-[1-(4-(N-(Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.46	3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.47	3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.48	3-Z-[1-(4-(N-(Imidazol-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.49	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.50	3-Z-[1-(4-(N-(2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.51	3-Z-[1-(4-(N-(2-Benzylmethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.52	3-Z-[1-(4-((4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.53	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.54	3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1.55	3-Z-[1-(3-(Pyridin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.56	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.57	3-Z-[1-(Indazol-6-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.58	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-(pyridin-3-yl-amino))-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.59	trans-3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-amino)-cyclohexylamino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.60	cis-3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-cyclohexylamino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.61	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-3-methyl-pyrrol-3-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.62	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-3-methyl-pyrrol-3-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.63	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.64	3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.65	3-Z-[1-(4-(1-(2-Dimethylamino-ethyl)-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.66	3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.67	3-Z-[1-(4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.68	3-Z-[1-(4-(N-Cyclohexyl-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.69	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1.70	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.71	3-Z-[1-(4-(N-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.72	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.73	3-Z-[1-(4-((4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.74	3-Z-[1-(3-Methoxycarbonylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.75	3-Z-[1-(3-Methoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.76	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.77	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.78	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.79	3-Z-[1-(4-(N-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.80	3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.81	3-Z-[1-(4-(N-Propyl-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.82	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.83	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1.84	3-Z-[1-(4-(N-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.85	3-Z-[1-(4-(N-(Hydroxy-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.86	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.87	3-Z-[1-(4-(N-(N-(tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.88	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-homopiperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.89	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.90	3-Z-[1-(4-(N-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.91	3-Z-[1-(4-(N-(1-Methyl-piperidin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.92	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.93	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.94	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.95	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.96	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.97	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-2,3-dimethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1.98	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-2,3-dimethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.99	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-aminocarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.100	3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.101	3-Z-[1-(4-(N-(1-Methyl-piperidin-4-yl-aminocarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.102	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.103	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.104	3-Z-[1-(4-(N-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-aminocarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.105	3-Z-[1-(4-(N-(Pyridin-4-yl-methylaminocarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.106	3-Z-[1-(4-(N-(1-Methyl-piperidin-4-oxy-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
2.0	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-5-nitro-2-indolinon
2.1	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-5-nitro-2-indolinon
2.2	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-5-nitro-2-indolinon
2.3	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-5-nitro-2-indolinon
3.0	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethyl-carbamoyl-methyl)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3.1	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethyl-carbamoyl-methyl)-N-(pyrrolidin-1-yl-methyl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.2	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethyl-carbamoyl-methyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.3	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethyl-carbamoyl-methyl)-N-(dimethylamino-methylcarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.0	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.2	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.3	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.4	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.5	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.6	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.7	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-benzyloxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.8	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-benzyloxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.9	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-benzyloxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.10	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-benzyloxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

9.24	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.25	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.26	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.27	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.28	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.29	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.30	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.31	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.32	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.33	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.34	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.35	3-Z-[1-Anilino-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.36	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.37	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

9.38	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.39	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.40	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.41	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.42	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.43	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.44	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.45	3-Z-[1-Anilino-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.46	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.47	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.48	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.49	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.50	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

9.51	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.52	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.53	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.54	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.55	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.56	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
9.57	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
9.58	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
9.59	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
10.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
11.0	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
11.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
11.2	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carbamoyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.3	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

4.11	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-benzyloxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.12	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.13	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.14	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.15	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.16	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.17	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-hydroxy-4-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.0	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.1	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.2	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.3	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.4	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.5	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.6	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

5.7	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.8	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.9	3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.10	3-Z-[1-(4-(Ethylmethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.11	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.12	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-amino-3-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.13	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-amino-3-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.14	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-amino-3-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.15	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-amino-3-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.16	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-amino-3-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.17	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-amino-3-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.18	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.19	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

5.21	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -(Dimethylamino-methylcarbonyl)- <i>N</i> -methyl-amino)-anilino)-1-(4-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.22	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.23	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
6.0	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -(2-Dimethylamino-ethyl)- <i>N</i> -methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.1	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -(Dimethylamino-methylcarbonyl)- <i>N</i> -methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.2	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.3	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -(2-Dimethylamino-ethyl)- <i>N</i> -acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.4	3-Z-[1-(4-Methyl-piperidin-1-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.5	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -tert.Butoxycarbonyl-ethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.6	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.7	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -(2-Dimethylamino-ethyl)- <i>N</i> -benzylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.8	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -(2-Dimethylamino-ethyl)- <i>N</i> -(<i>n</i> -propylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.9	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.10	3-Z-[1-(4-(<i>N</i> -(3-Dimethylamino-propyl)- <i>N</i> -acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon

6.11	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.12	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.13	3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.14	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.15	3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.16	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
6.17	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
7.0	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.1	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.2	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.3	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.4	3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.5	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.6	3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon

7.7	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.8	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.9	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.10	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.11	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.12	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.13	3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.14	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.15	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.16	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.17	3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.19	3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.20	3-Z-[1-(3-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon

7.21	3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.22	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-homopiperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.23	3-Z-[1-(4-(N-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.24	3-Z-[1-(3-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.25	3-Z-[1-(3-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
7.26	3-Z-[1-(3-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.27	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.28	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
7.29	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
8.0	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.1	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.2	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.3	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.4	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon

8.5	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.6	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.7	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.8	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.9	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.10	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.11	3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.12	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.13	3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.14	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.15	3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.16	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.17	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.18	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon

8.19	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
8.20	3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-6-fluor-2-indolinon
8.21	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.2	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.4	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-acetyl-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.5	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-acetyl-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.6	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-acetyl-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.7	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3,4,5-trifluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.8	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3,4,5-trifluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.9	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3,4,5-trifluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.10	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

9.11	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.12	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.13	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.14	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.15	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.16	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.17	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.18	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.19	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.20	3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.21	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.22	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.23	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

11.4	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
12.1	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
12.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.3	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
13.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-amino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
13.1	3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-amino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
13.2	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-amino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
13.3	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-amino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
13.4	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-amino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
14.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
15.0	3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
16.0	3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-hydroxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

16.1	3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-hydroxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
16.2	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-hydroxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
16.3	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-hydroxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
16.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-hydroxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
17.0	3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon-trifluoracetat
17.1	3-Z-[1-(4-Methylamino-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
17.2	3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperazin-1-yl-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
17.3	3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
17.4	3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
17.5	3-Z-[1-(4-(Amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
17.6	3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
17.7	3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
17.8	3-Z-[1-(4-(N-(N-(3-Amino-propyl)-N-methyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
17.9	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

17.10	3-Z-[1-(4-(Ethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
17.11	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon
17.12	3-Z-[1-(4-(Ethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
17.13	3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
17.14	3-Z-[1-(4-(Ethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
17.15	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
17.16	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
17.17	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
17.18	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
17.19	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
17.20	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
17.21	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
17.22	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
18.0	3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
19.0	3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

19.1	3-Z-[1-(4-Carboxymethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
19.2	3-Z-[1-(3-Carboxymethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
19.3	3-Z-[1-(3-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
20.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
20.1	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.3	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.5	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.6	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.7	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.8	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.9	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.10	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.11	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

20.12	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.13	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.14	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.15	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.16	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.17	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.19	3-Z-[1-Anilino-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.20	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.21	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.22	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.23	3-Z-[1-Anilino-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.24	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.25	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.26	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

20.27	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.28	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.29	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.30	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.31	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.32	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.33	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.34	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.35	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.36	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20.37	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
21.1	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
21.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

21.3	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.5	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.6	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-dimethylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.7	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.8	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.9	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.10	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-dimethylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.11	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-(4-methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.12	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.13	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.14	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.15	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.16	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

21.17	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.19	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.21	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.22	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.23	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.24	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.25	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.26	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
21.27	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
22.0	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-1,3-dihydro-indol-2-thion
23.0	3-Z-[1-(4-(N-Acetylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

23.1	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-acetylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
23.2	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-acetylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
23.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-acetylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
23.4	3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-acetylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
23.5	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
23.6	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylamino-methyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
23.7	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-acetylamino-methyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
23.8	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-benzoylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
23.9	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-benzoylamino-methyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
23.10	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-acetylamino-methyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.11	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.12	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-benzoylamino-methyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.13	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.14	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

23.15	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-benzoylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.16	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-propionylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.17	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-phenylacetyl-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.18	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.19	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.20	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.21	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.22	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.23	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.24	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclopropylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.25	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclobutylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.26	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(pyridin-2-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

23.27	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclohexylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.28	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(pyridin-3-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.29	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-isobutyrylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.30	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(3-methylbutyryl-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.31	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclohexylmethylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.32	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxyacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.33	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxybenzoyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.34	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-tert.butylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.35	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-thiophen-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.36	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-pivaloylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

23.37	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-furoylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.38	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.39	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.40	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-benzoylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.41	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.42	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclopropylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.43	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclobutylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.44	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(pyridin-2-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.45	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclohexylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.46	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(pyridin-3-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.47	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-isobutyrylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.48	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(3-methylbutyrylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.49	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclohexylmethylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

23.50	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-methoxyacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.51	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxybenzoyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.52	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-tert.butylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.53	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-thiophen-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.54	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-pivaloylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.55	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-furoylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
23.56	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(pyridin-4-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
24.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-phenylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
24.1	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
24.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-methylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
24.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-phenylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
24.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-methylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
24.5	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-ethylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
24.6	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-phenylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

24.7	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-ethylsulfonylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
24.8	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-methylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
24.9	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-ethylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
24.10	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-benzylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
24.11	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
24.12	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-ethylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
24.13	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-benzylsulfonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

Verwendete Abkürzungen:

HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

5 TBTU = O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

10 Beispiel I:

2-(4-Fluor-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester

15 Zu einer Lösung von 188 ml Malonsäuredimethylester in 970 ml N-Methylpyrrolidon werden unter Eiskühlung 185 g Kalium-*tert*-butylat gegeben und der Ansatz 2 Stunden nachgerührt. Der entstandene Brei wird im Laufe von 30 Minuten tropfenweise mit 150 ml 2,5-Difluornitrobenzol versetzt und anschließend 6 Stunden bei 85 °C nachgerührt. Die Mischung wird auf 4 Liter Eiswasser und 250 ml konzentrierte Salzsäure gegossen und mit 2 Liter Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wird zweimal mit 20 Wasser ausgerührt und anschließend in 600 ml Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Das kristallisierte Rohprodukt wird aus 600 ml Ethylacetat/Hexan = 2:8 umkristallisiert und getrocknet.

Ausbeute: 222 g (59 % der Theorie)

25 R_F -Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) $C_{11}H_{10}FNO_6$ Massenspektrum: $m/z = 270 [M-H]^-$

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen hergestellt:

30

(I.1) 2-(4-Brom-2-nitrophenyl)-malonsäurediethylester

aus 2,5-Dibromnitrobenzol und Malonsäurediethylester

 R_F -Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 5:1) $C_{13}H_{14}BrNO_6$

Massenspektrum: $m/z = 359/361$ $[M]^+$

(I.2) 2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester
aus 4-Chlor-3-nitro-benzonitril und Malonsäuredimethylester

5 R_F -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

$C_{12}H_{10}N_2O_6$

Massenspektrum: $m/z = 277$ $[M-H]^-$

Beispiel II:

10

4-Cyano-2-nitrophenylessigsäuremethylester

14.2 g 2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester (Edukt I.2) werden in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 4.5 g Lithiumchlorid und 1.0 ml Wasser zugesetzt. Die Lösung wird 3.5 Stunden bei 100 °C gerührt, anschließend mit 300 ml Eiswasser versetzt und für 12 Stunden stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und getrocknet.

15

Ausbeute: 7.7 g (68 % der Theorie)

R_F -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol) = 50:1

20

$C_{10}H_8N_2O_4$

Massenspektrum: $m/z = 219$ $[M-H]^-$

Beispiel III:

25

4-Fluor-2-nitrophenylessigsäure

50.0 g 2-(4-Fluor-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester (Edukt I) werden in 400 ml 6 molarer Salzsäure 20 Stunden bei 100 °C gerührt, anschließend mit 400 ml Wasser versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und 100 ml Petrolether gewaschen und getrocknet.

30

Ausbeute: 34.5 g (94 % der Theorie)

R_F -Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat) = 5:2

$C_8H_6FNO_4$

Massenspektrum: $m/z = 154$ $[M-COO-H]^-$

Beispiel IV:

6-Fluor-2-indolinon

- 5 119 g 4-Fluor-2-nitrophenylessigsäure (Edukt III) werden in 600 ml Essigsäure unter Zusatz von 20 g Palladium auf Aktivkohle (10%) unter 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mit 500 ml Petrolether ausgerührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.
- 10 Ausbeute: 82.5 g (91 % der Theorie)
R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)
C₈H₆FNO
Massenspektrum: m/z = 150 [M-H]⁻
- 15 Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen hergestellt:
- (IV.1) 6-Brom-2-indolinon
aus 2-(4-Brom-2-nitrophenyl)-malonsäurediethylester (Edukt I.1) mit Raney-Nickel als Hydrierkatalysator
- 20 R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)
C₈H₆BrNO
Massenspektrum: m/z = 210/212 [M-H]⁻

- (IV.2) 6-Cyano-2-indolinon
- 25 aus 4-Cyano-2-nitrophenylessigsäuremethylester (Edukt II) mit Palladium/Calciumcarbonat als Hydrierkatalysator
R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
C₉H₆N₂O
Massenspektrum: m/z = 157 [M-H]⁻

30

Beispiel V:

1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon

82.5 g 6-Fluor-2-indolinon (Edukt IV) werden in 180 ml Essigsäureanhydrid 3 Stunden bei 130 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, mit 100 ml Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 64.8 g (61 % der Theorie)

5 R_F -Wert: 0.75 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

$C_{10}H_8FNO_2$

Massenspektrum: $m/z = 192 [M-H]^-$

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen hergestellt:

10

(V.1) 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon

aus 6-Chlor-2-indolinon und Essigsäureanhydrid

R_F -Wert: 0.55 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 2:3)

$C_{11}H_{10}ClNO_6$

15 Massenspektrum: $m/z = 208/210 [M-H]^-$

(V.2) 1-Acetyl-6-brom-2-indolinon

aus 6-Brom-2-indolinon (Edukt IV.1) und Essigsäureanhydrid

R_F -Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 2:1)

20 $C_{10}H_8BrNO_2$

Massenspektrum: $m/z = 253/255 [M]^+$

(V.3) 1-Acetyl-6-cyano-2-indolinon

aus 6-Cyano-2-indolinon (Edukt IV.2) und Essigsäureanhydrid

25 R_F -Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

$C_{11}H_8N_2O_2$

Massenspektrum: $m/z = 199 [M-H]^-$

Beispiel VI:

30

1-Acetyl-5-nitro-6-chlor-2-indolinon

2.75 g 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) werden in 40 ml konzentrierter Schwefelsäure vorgelegt und bei -10°C 1.05 g Ammoniumnitrat zugegeben. Das Gemisch wird für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird

das Gemisch auf Eiswasser gegossen und 20 weitere Minuten gerührt. Die Lösung wird mit konzentriertem Ammoniak neutralisiert, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit wenig Ethanol und Ether gewaschen.

Ausbeute: 2.80 g (84 % der Theorie)

5 $C_{10}H_7ClN_2O_4$

Massenspektrum: $m/z = 254 [M]^+$

Beispiel VII:

10 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

10.5 g 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1), 13.6 g 3-Iodbenzoesäure und 17.7 g TBTU werden in 100 ml Dimethylformamid vorgelegt, 35 ml Triethylamin zugegeben und das Gemisch für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt, abgesaugt und mit wenig Wasser, Methanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 12.9 g (59 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{17}H_{11}ClINO_3$

20 Massenspektrum: $m/z = 438/440 [M-H]^+$

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen hergestellt:

25 (VII.1) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und (4-Carboxyphenyl)-essigsäuremethylester (Darstellung nach Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

30 (VII.2) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Chlor-benzoesäure

(VII.3) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-benzyloxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Benzyloxy-benzoesäure

(VII.4) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 3,4-Dimethoxy-benzoesäure

(VII.5) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
5 aus 1-Acetyl-6-cyano-2-indolinon (Edukt V.3) und 3,4-Dimethoxy-benzoesäure

(VII.6) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-nitro-4-hydroxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-
indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 3-Nitro-4-hydroxy-benzoesäure

10

(VII.7) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Fluor-benzoesäure

(VII.8) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-
15 indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Acetylamino-ethyl)-benzoesäure
(Darstellung nach J. Am. Chem. Soc. **1943**, 65, 2377)

(VII.9) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4,5-trifluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
20 aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3,4,5-Trifluor-benzoesäure

(VII.10) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-
2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und (3-Carboxyphenyl)-essigsäuremethyl-
25 ester (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

(VII.11) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-
methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(N-tert.Butoxycarbonyl-
30 aminomethyl)-benzoesäure (Darstellung nach Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

(VII.12) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-
indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und (3-Carboxy-phenyl)-acetonitril
(Darstellung nach J. Prakt. Chem. **1998**, 340, 367-374)

(VII.13) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-
5 methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-
aminomethyl)-benzoesäure (Darstellung nach Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, 10,
553-557)

10 (VII.14) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-Iod-benzoesäure

(VII.15) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Iod-benzoesäure

15

(VII.16) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Iod-benzoesäure

(VII.17) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-
20 fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Methoxycarbonylethyl)-
benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

(VII.18) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-
25 fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(2-Methoxycarbonylethyl)-
benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

(VII.19) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-
30 methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-
aminoethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, 10,
553-557)

(VII.20) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, *10*, 553-557)

(VII.21) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-acetylamino-3-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 3-Acetylamino-4-nitro-benzoesäure

(VII.22) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-benzoesäure (dargestellt nach J. Med. Chem. **1987**, *30*, 1342-1347)

(VII.23) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-benzoesäure (dargestellt nach J. Med. Chem. **1999**, *42*, 2332-2343)

(VII.24) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Nitro-benzoesäure

(VII.25) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Cyano-benzoesäure

(VII.26) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Acetylaminomethyl-benzoesäure (dargestellt nach J. Med. Chem. **1997**, *40*, 4030-4052)

Beispiel VIII:

1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

Eine Lösung von 3.52 g 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII) und 2.72 ml Ethyldiisopropylamin in 80 ml Dichlormethan wird portionsweise mit 2.36 g Trimethyloxoniumtetrafluoroborat versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nochmals 1.4 ml Ethyldiisopropylamin und 1.2 g Trimethyloxoniumtetrafluoroborat zugegeben und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert und bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.40 g (66 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:4:1)

C₁₈H₁₃ClINO₃

Massenspektrum: m/z = 438/440 [M-H]⁺

Fp. 185 – 187 °C

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(VIII.1) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.1)

(VIII.2) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII.2)

(VIII.3) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-benzyloxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-benzyloxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII.3)

(VIII.4) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII.4)

(VIII.5) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon

5 (Edukt VII.5)

(VIII.6) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-nitro-4-hydroxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-nitro-4-hydroxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

10 (Edukt VII.6)

(VIII.7) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.7)

15

(VIII.8) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.8)

20

(VIII.9) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3,4,5-trifluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4,5-trifluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.9)

25

(VIII.10) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.10)

30

(VIII.11) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.11)

(VIII.12) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

5 (Edukt VII.12)

(VIII.13) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-

10 methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.13)

(VIII.14) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.14)

15

(VIII.15) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII.15)

20 (VIII.16) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.16)

(VIII.17) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-

25 methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.17)

(VIII.18) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-

30 methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.18)

(VIII.19) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.20)

5

(VIII.20) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.19)

10

(VIII.21) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.26)

15

Beispiel IX:

1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

Eine Lösung von 41.9 g 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 136 ml

20 Orthobenzoesäuretriethylester in 150 ml Acetanhydrid wird sechs Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch auf die Hälfte eingegengt, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und bei 100 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 38.0 g (56 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:4:1)

25 C₁₉H₁₆ClNO₃

Massenspektrum: m/z = 342/344 [M+H]⁺

Fp. 185 – 187 °C

Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen hergestellt:

30

(IX.1) 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-brom-2-indolinon (Edukt V.2)

(IX.2) 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-cyano-2-indolinon (Edukt V.3)

(IX.3) 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V)

(IX.4) 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenyl-methylen]-5-nitro-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-5-nitro-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI)

Beispiel X:

1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-acetylamino-3-nitro-phenyl)methylen]-2-indolinon

Eine Suspension von 11.4 g 1-Acetyl-3-(1-hydroxy-1-(4-acetylamino-3-nitro-phenyl)-methylen)-2-indolinon (Edukt VII.21) und 9.37 g Phosphorpentachlorid in 200 ml Dioxan wird 4 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach Zugabe von weiteren 2.0 g Phosphorpentachlorid wird weitere 3 Stunden bei 100 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml Ethylacetat verrührt, abgesaugt mit Ethylacetat gewaschen und bei 60 °C getrocknet.

Ausbeute: 6.40 g (53 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat = 9:1)

C₁₉H₁₄ClN₃O₅

Massenspektrum: m/z = 398/400 [M-H]⁺

Analog Beispiel X werden folgende Verbindungen hergestellt:

(X.1) 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII.22)

(X.2) 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII.23)

(X.3) 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-nitro-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
(Edukt VII.24)

- 5 (X.4) 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-cyano-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
(Edukt VII.25)

Beispiel XI:

10

N-(2-Dimethylamino-ethyl)-4-nitro-benzamid

1.25 ml N,N-Dimethylaminoethylamin werden mit 3 ml Triethylamin in 20 ml
Methylenchlorid gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann gibt man portionsweise 2 g

- 4-Nitrobenzoesäurechlorid zu und rührt 5 Minuten in der Kälte und 20 Minuten bei
15 Raumtemperatur. Schließlich wird vom Niederschlag abgesaugt und die organische
Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 1.8 g (70 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.78 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₁H₁₅N₃O₃

- 20 Massenspektrum: m/z = 238 [M+H]⁺

Analog Beispiel XI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(XI.1) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-4-nitro-benzamid

25

(XI.2) N-(3-Dimethylamino-propyl)-4-nitro-benzamid

(XI.3) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-4-nitro-benzamid

- 30 (XI.4) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-4-nitro-benzamid.

(XI.5) N-(2-(tert-Butyloxycarbonyl-methylamino-ethyl)-N-methyl-4-nitro-benzamid

(XI.6) N,N-Bis-(2-diethylamino-ethyl)-4-nitro-benzamid

(XI.7) N-(2-tert-butyloxycarbonyl-amino-ethyl)-4-nitro-benzamid

(XI.8) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-3-nitro-benzamid

5

(XI.9) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-3-nitro-benzamid

(XI.10) N-(3-Dimethylamino-propyl)-3-nitro-benzamid

10 (XI.11) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-3-nitro-benzamid

(XI.12) 2-N-(Dimethylamino-methyl)-carbamoyle-5-nitro-furan

(XI.13) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

15

(XI.14) 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(XI.15) N-Cyclohexyl-N-methyl-4-nitro-benzamid

20 (XI.16) N-Isopropyl-4-nitro-benzamid

(XI.17) 4-(2,3,4,5-tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(XI.18) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

25

(XI.19) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(XI.20) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

30 (XI.21) 4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoylmethyl)-nitrobenzol

(XI.22) 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoylmethyl)-nitrobenzol

(XI.23) 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonylmethyl]-nitrobenzol

Beispiel XII:

2-Amino-5-(4-methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-pyridin

- 5 3.00 g 6-Amino-nicotinsäure werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und 4.05 g N,N-Carbonyldiimidazol zugegeben. Der Ansatz wird kurz auf 70°C erhitzt und dann eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit gibt man 4.85 ml N-Methylpiperazin zu und rührt für 12 Stunden bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit
- 10 Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak 7:1:0.1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 4.1 g (86 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5:1:0.1)

C₁₁H₁₆N₄O

Massenspektrum: m/z = 221 [M+H]⁺

15

Analog Beispiel XII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(XII.1) 4-Nitro-1-methyl-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-pyrrol

- 20 (XII.2) 4-Nitro-1-methyl-2-[(4-methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-pyrrol

Beispiel XIII:

4-(Dimethylamino-ethoxy)-nitrobenzol

- 25 5.2 g p-Nitrophenol werden in 200 ml Aceton gelöst und 7.2 g 2-Chlor-N,N-dimethylethylamin-hydrochlorid und 11 g Kaliumcarbonat zugegeben. Der Ansatz wird für 12 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen filtriert man die Salze ab, engt das Filtrat ein und nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über
- 30 Natriumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 4.1 g (53% der Theorie)

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₀H₁₄N₂O₃

Massenspektrum: m/z = 211 [M+H]⁺

Beispiel XIV:

4-{N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-aminocarbonyl]-N-methyl-amino}-nitrobenzol

5 11.6 ml Phosgenlösung in Toluol (20%) werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und
3.0 g N-Methyl-4-nitroanilin und 2.8 ml Triethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran bei 0 °C
zugetropft. Der Ansatz wird für 0.5 Stunden bei 0 °C und für eine weitere Stunde bei
Raumtemperatur gerührt. Danach kühlt man erneut auf 0 °C, gibt 5.4 ml 1-Amino-4-
methyl-piperazin in 10 ml Tetrahydrofuran zu und rührt den Ansatz 2 Stunden bei
10 Raumtemperatur. Nach dieser Zeit zieht man das Lösungsmittel ab, nimmt den
Rückstand in Essigester auf und extrahiert mit Wasser. Die organische Phase wird
über Natriumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel abgezogen. Der
Rückstand wird über eine Aluminiumoxid-Säule (Aktivität 2-3) mit Methylen-
chlorid/Ethanol 40:1 als Laufmittel aufgereinigt.

15 Ausbeute: 3.3 g (56% der Theorie)

R_F-Wert: 0.30 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40:1)

Fp. 170-172 °C

C₁₃H₁₉N₅O₃

Massenspektrum: m/z = 294 [M+H]⁺

20

Analog Beispiel XIV werden folgende Verbindungen hergestellt:

(XIV.1) 4-{N-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-N-methyl-amino}-nitrobenzol

(

25 (XIV.2) 4-{N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-N-methyl-amino}-nitrobenzol

(XIV.3) 4-{N-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-aminocarbonyl]-N-methyl-amino}-
nitrobenzol

30 (XIV.4) 4-[N-(Pyridin-4-yl-methylaminocarbonyl)-N-methyl-amino]-nitrobenzol

(XIV.5) 4-{N-[(1-Methyl-piperidin-4-oxy)-carbonyl]-N-methyl-amino}-nitrobenzol

Beispiel XV:

Die Synthesen folgender Verbindungen sind bereits in der internationalen Anmeldung WO 01/27081 beschrieben:

5

(XV.1) 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

(XV.2) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

10

(XV.3) 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(XV.4) 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(XV.5) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin

15

(XV.6) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-anilin

(XV.7) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino]-anilin

20

(XV.8) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino]-anilin

(XV.9) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-anilin

(XV.10) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino]-anilin

25

(XV.11) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino]-anilin

(XV.12) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

30

(XV.13) 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(XV.14) 4-[N-(4-Chlorphenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl]-anilin

(XV.15) 4-(N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(XV.16) 4-(N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(XV.17) 4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

5

(XV.18) 4-(N-Methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(XV.19) 4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

10 (XV.20) 4-(N-Methoxycarbonyl-methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(XV.21) 4-(N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(XV.22) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

15

(XV.23) 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin

(XV.24) 4-(Hexamethyleniminomethyl)-anilin

20 (XV.25) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(XV.26) 4-(4-Methoxy-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(XV.27) 4-(4-Methyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

25

(XV.28) 4-(4-Ethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(XV.29) 4-(4-Isopropyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

30 (XV.30) 4-(4-Phenyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(XV.31) 4-(4-Benzyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(XV.32) 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

(XV.33) 4-(N,N-Dipropyl-aminomethyl)-anilin

(XV.34) 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

5

(XV.35) 4-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-anilin

(XV.36) 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-anilin

10 (XV.37) 4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilin

(XV.38) 4-(N-Propyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin

(XV.39) 4-[N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

15

(XV.40) 4-[N-Methyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-anilin

(XV.41) 4-[N-Methyl-N-(4-brombenzyl)-aminomethyl]-anilin

20 (XV.42) 4-[N-Methyl-N-(4-methylbenzyl)-aminomethyl]-anilin

(XV.43) 4-[N-Methyl-N-(4-fluorbenzyl)-aminomethyl]-anilin

(XV.44) 4-[N-Methyl-N-(3-chlorbenzyl)-aminomethyl]-anilin

25

(XV.45) 4-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-aminomethyl]-anilin

(XV.46) 4-[N-Methyl-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethyl]-anilin

30 (XV.47) 4-(N-2,2,2-Trifluorethyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin

(XV.48) 4-[N-2,2,2-Trifluorethyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-anilin

(XV.49) 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

(XV.50) 4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

(XV.51) 4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

5

(XV.52) 4-(Azetidion-1-yl-methyl)-anilin

(XV.53) 4-(3,4-Dihydropyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

10 (XV.54) 4-(3,4-Dihydropiperidin-1-yl-methyl)-anilin

(XV.55) 4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

(XV.56) 4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

15

(XV.57) 4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

(XV.58) 4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-anilin

20 (XV.59) 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.60) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-ethyl-aminomethyl]-anilin

(XV.61) 4-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilin

25

(XV.62) 4-[N-(2,6-Dichlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.63) 4-[N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

30 (XV.64) 4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-anilin

(XV.65) 4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-anilin

(XV.66) 4-(Diethylamino-methyl)-anilin

(XV.67) 4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilin

(XV.68) 4-(N,N-Diisopropyl-aminomethyl)-anilin

5

(XV.69) 4-(N,N-Diisobutyl-aminomethyl)-anilin

(XV.70) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin

10 (XV.71) 4-(2,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl)-anilin

(XV.72) 4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

(XV.73) 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

15

(XV.74) 4-[N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-anilin

(XV.75) 4-[N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl]-anilin

20 (XV.76) 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-3-nitro-anilin

(XV.77) 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-3-amino-anilin

(XV.78) 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

25

(XV.79) 4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

(XV.80) 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

30 (XV.81) 4-[N-(3,4-Dihydroxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.82) 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.83) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.84) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.85) 4-[N-(4-Chlor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

5

(XV.86) 4-[N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.87) 4-[N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

10 (XV.88) 4-[N-(4-Methyl-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.89) 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.90) 4-(N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin

15

(XV.91) 4-(N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl)-anilin

(XV.92) 4-[N-(2-(Pyridin-2-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

20 (XV.93) 4-[N-(2-(Pyridin-4-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.94) 4-[N-(Pyridin-4-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.95) 4-(N,N-Dibenzylaminomethyl)-anilin

25

(XV.96) 4-[N-(4-Nitro-benzyl)-N-propyl-aminomethyl]-anilin

(XV.97) 4-[N-Benzyl-N-(3-cyano-propyl)-aminomethyl]-anilin

30 (XV.98) 4-(N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl)-anilin

(XV.99) 4-[N-Benzyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-aminomethyl]-anilin

(XV.100) 4-[(Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.101) 4-(7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin

(XV.102) 4-(7,8-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin

5

(XV.103) 4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin

(XV.104) 4-(7-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin

10 (XV.105) 4-(7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin

(XV.106) 4-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin



(XV.107) 4-(6,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

15

(XV.108) 4-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

(XV.109) 4-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

20 (XV.110) 4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin

(XV.111) 4-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin



(XV.112) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-anilin

(XV.113) 4-(7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-anilin

(XV.114) 4-(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-anilin

30 (XV.115) 4-(5,6,7,8-Tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-anilin

(XV.116) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilin

(XV.117) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-anilin

(XV.118) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino]-anilin

(XV.119) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

5

(XV.120) 4-[(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl)-amino]-anilin

(XV.121) N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-methansulfonamid

10 (XV.122) 4-(Imidazol-4-yl)-anilin

(XV.123) 4-(Tetrazol-5-yl)-anilin

(XV.124) 3-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-anilin

15

(XV.125) N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.126) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

20 (XV.127) N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-acetyl-p-phenylendiamin

(XV.128) N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

(XV.129) N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

25

(XV.130) 4-(Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden-methyl)-anilin

(XV.131) 4-(Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-methyl)-anilin

30 (XV.132) 4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

(XV.133) N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

(XV.134) 4-[2-(Imidazol-4-yl)-ethyl]-anilin

(XV.135) 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl]-anilin

(XV.136) 4-[N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilin

5

(XV.137) 4-[N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilin

(XV.138) N-Cyclohexyl-p-phenylendiamin

10 (XV.139) 4-(Pyridin-4-yl-methyl)-anilin

(XV.140) 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin

(XV.141) 4-Benzyl-anilin

15

(XV.142) N-(3-Trifluoracetyl-amino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

(XV.143) 4-Amino-phenylessigsäure-tert.butylester

20 (XV.144) 4-(Imidazol-2-yl)-anilin

(XV.145) 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilin

(XV.146) 4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilin

25

(XV.147) 4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilin

(XV.148) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-amino-anilin

30 (XV.149) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-chlor-anilin

(XV.150) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-3-amino-anilin

(XV.151) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-3-brom-anilin

(XV.152) 4-[2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl-amino]-anilin

(XV.153) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-p-phenylendiamin

5

(XV.154) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-p-phenylendiamin

(XV.155) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-p-phenylendiamin

10 (XV.156) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonyl-p-phenylendiamin

(XV.157) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonyl-p-phenylendiamin

(XV.158) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylsulfonyl-p-phenylendiamin

15

(XV.159) 4-((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-anilin

(XV.160) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino]-anilin

20 (XV.161) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxy-benzoyl)-amino]-anilin

(XV.162) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino]-anilin

(XV.163) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino]-anilin

25

(XV.164) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.165) N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

30 (XV.166) N-[(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.167) N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.168) 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilin

(XV.169) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-isopropyl-p-phenylendiamin

(XV.170) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-benzyl-p-phenylendiamin

5

(XV.171) N-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.172) N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

10

(XV.173) N-[Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.174) N-[(2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

15

(XV.175) N-[(2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.176) N-[(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

20

(XV.177) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

(XV.178) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

25

(XV.179) N-[(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-isopropyl-p-phenylendiamin

(XV.180) N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-benzyl-p-phenylendiamin

30

(XV.181) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin

(XV.182) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin

(XV.183) 4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-anilin

(XV.184) 4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilin

(XV.185) 4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilin

5

(XV.186) 4-[(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(XV.187) 4-[(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

10 (XV.188) 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilin

(XV.189) 4-[(Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl]-anilin

(XV.190) 4-[(N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

15

(XV.191) 4-[N-(N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.192) 4-[(N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

20 (XV.193) 4-[(N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(XV.194) 4-[(N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(XV.195) 4-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

25

(XV.196) 4-[(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(XV.197) 4-[(N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

30 (XV.198) 4-[(N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(XV.199) 4-[(N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(XV.200) 4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

(XV.201) N-[Di-(2-hydroxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.202) N-[(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.203) N-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.204) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.205) N-[(Imidazol-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.206) N-[(Phthalimido-2-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.207) 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

Analog Beispiel XV werden folgende Verbindungen hergestellt:

(XV.208) N-(Dimethylcarbamoylmethyl)-p-phenylendiamin

(XV.209) Di-(2-hydroxyethyl)-aminomethyl-anilin

(XV.210) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(methoxyacetyl)-amino]-anilin

(XV.211) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-amino]-anilin

(XV.212) 4-[N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-propionyl-amino]-anilin

(XV.213) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-4-carbonyl)-amino]-anilin

(XV.214) 4-[N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-acetyl-amino]-anilin

(XV.215) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-3-methoxy-p-phenylendiamin

(XV.216) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-3-cyano-p-phenylendiamin

5 (XV.217) 3-(Pyridin-4-yl-methyl)-anilin

(XV.218) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid

(XV.219) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid

10

(XV.220) 4-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid

(XV.221) 4-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-benzamid

15

(XV.222) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-benzamid

(XV.223) 4-Amino-N-(2-(tert-butyloxycarbonyl-methylamino-ethyl)-N-ethyl-benzamid

(XV.224) 4-Amino-N,N-bis-(2-diethylamino-ethyl)-benzamid

20

(XV.225) 4-Amino-N-(2-tert-butyloxycarbonyl-amino-ethyl)-benzamid.

(XV.226) 3-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid

25

(XV.227) 3-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid

(XV.228) 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid

(XV.229) 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-benzamid

30

(XV.230) 5-Amino-2-N-(dimethylamino-methyl)-carbamoyl-furan

(XV.231) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

(XV.232) 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin

(XV.233) 4-Amino-N-cyclohexyl-N-methyl-benzamid

5 (XV.234) 4-Amino-N-isopropyl-benzamid

(XV.235) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl)-anilin

(XV.236) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin

10

(XV.237) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

(XV.238) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-anilin

15 (XV.239) 4-Amino-1-methyl-2-[N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-pyrrol

(XV.240) 4-Amino-1-methyl-2-[(4-methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-pyrrol

(XV.241) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-2,5-diamino-pyridin

20

(XV.242) 4-(1-(2-Dimethylamino-ethyl)-imidazol-2-yl)-anilin

(XV.243) N-[(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

25 (XV.244) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.245) *trans*-N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N'-(tert.-butoxycarbonyl)-cyclohexyl-1,4-diamin

30 (XV.246) 4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilin

(XV.247) 4-[(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

(XV.248) N-[(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.249) N-Hydroxymethylcarbonyl-N-methyl-p-phenylendiamin

5

(XV.250) 4-[N-(N-tert.Butoxycarbonyl-3-aminopropyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin

(XV.251) N-[(4-Methyl-homopiperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

10

(XV.252) N-[(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.253) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-p-phenylendiamin

15

(XV.254) N-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.255) 4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoylmethyl)-anilin

(XV.256) 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoylmethyl)-anilin

20

(XV.257) 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonylmethyl]-anilin

(XV.258) N-(4-Dimethylaminobutylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

25

(XV.259) N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N'-(tert.-butoxycarbonyl)-2,3-dimethyl-p-phenylendiamin

(XV.260) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N'-(tert.-butoxycarbonyl)-2,3-dimethyl-p-phenylendiamin

30

(XV.261) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-aminocarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.262) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-m-phenylendiamin

(XV.263) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-m-phenylendiamin

(XV.264) N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-m-phenylendiamin

5 (XV.265) N-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.266) N-[(3-Dimethylamino-propyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.267) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

10

(XV.268) N-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-aminocarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(XV.269) N-(Pyridin-4-yl-methylaminocarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

15 (XV.270) N-(1-Methyl-piperidin-4-oxy-carbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

Beispiel XVI:

trans-N-Dimethylaminomethylcarbonyl-cyclohexyl-1,4-diamin-trifluoracetat

20 400 mg *trans*-N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N'-(tert.-butoxycarbonyl)-cyclohexyl-1,4-diamin (Edukt XV.245) werden in 12 ml Methylenchlorid gelöst und 5.0 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Das Gemisch wird 0.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eingengt, mit Toluol versetzt und erneut einrotiert.

Ausbeute: 420 mg (100% der Theorie),

25 $C_{10}H_{21}N_3O$

Massenspektrum: $m/z = 200 [M+H]^+$

Analog Beispiel XVI werden folgende Verbindungen hergestellt:

30 (XVI.1) N-Dimethylaminomethylcarbonyl-2,3-dimethyl-p-phenylendiamin

(XVI.2) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-2,3-dimethyl-p-phenylendiamin

Beispiel XVII:

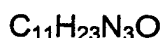
cis-N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-cyclohexyl-1,4-diamin-trifluoracetat

5.0 g N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-p-phenylendiamin (Edukt XV.125)

werden in 250 ml Eisessig gelöst und 500 mg Nishimura-Katalysator (Rh(III)-/Pt(IV)-oxid) zugegeben. Das Gemisch wird 9 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi hydriert, eingeeengt, mit Wasser versetzt und anschließend mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Nach Einengen wird der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und schließlich das

Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 1.5 g (29% der Theorie),



Massenspektrum: $m/z = 213$ $[\text{M}]^+$

Beispiel XVIII:

N-Acetyl-4-(2-diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilin

9.0 g 4-Acetamido-phenylsulfinsäure werden in 10 ml Wasser gelöst und 45 ml 1N

Natronlauge und 9.47 g 2-Chlortriethylamin-hydrochlorid zugegeben. Das Gemisch

wird 5 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion zugegeben, mit Essigester extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 9.85 g (73% der Theorie),



Massenspektrum: $m/z = 298$ $[\text{M}]^+$

Beispiel XIX:

4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilin

9.85 g N-Acetyl-4-(2-diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilin (Edukt XVII) werden in 25 ml Ethanol gelöst und 100 ml 3N Salzsäure zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird neutralisiert, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 5.75 g (68% der Theorie),

$C_{12}H_{20}N_2O_2S$

Massenspektrum: $m/z = 257 [M+H]^+$

5 Beispiel XX:

3-Z-[1-(4-(Dimethylcarbamoylmethylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

6.0 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-chlor-2-indolinon (Edukt IX) und 3.9 g N-(Dimethylcarbamoylmethyl)-p-phenylendiamin (Edukt XV.208) werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und 4.5 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird Wasser zugegeben, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (100:1) als Laufmittel aufgereinigt und schließlich aus Ether umkristallisiert.

15 Ausbeute: 4.4 g (49% der Theorie),

Fp. 208-211 °C

$C_{27}H_{25}ClN_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 487/489 [M-H]^+$

20 Beispiel XXI:

3-Z-[1-(4-(N-(Dimethyl-carbamoyl-methyl)-N-(2-brom-ethyl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

500 mg 3-Z-[1-(4-(Dimethylcarbamoylmethylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt XX) und 430 mg Natriumhydrogencarbonat werden in 10 ml Methylenchlorid vorgelegt und 190 mg 3-Brompropionsäurechlorid langsam zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der ausgefallene Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert.

30 Ausbeute: 270 mg (42 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{30}H_{28}BrClN_4O_4$

Massenspektrum: $m/z = 621/623/625 [M-H]^+$

Analog Beispiel XXI wird folgende Verbindung hergestellt:

(XXI.1) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethyl-carbamoyl-methyl)-N-(brom-acetyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- 5 aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylcarbamoylmethylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt XX) und Bromacetylchlorid

Herstellung der Endverbindungen:Beispiel 1.05 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

0.3 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-chlor-2-indolinon (Edukt IX) und 0.5 g N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin (Edukt XV.2)

werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und 3 Stunden bei 120°C gerührt. Nach
10 dem Abkühlen werden 0.8 ml Piperidin zugegeben und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (15:1) als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 0.2 g (40% der Theorie),

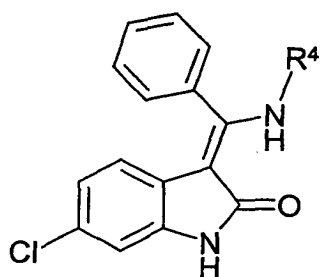
15 R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 237-239 °C

C₂₆H₂₇ClN₄O₃S

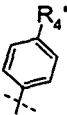
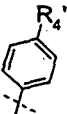
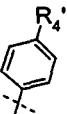
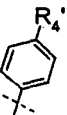
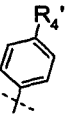
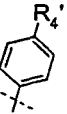
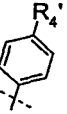
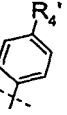
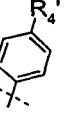
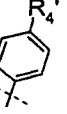
Massenspektrum: m/z = 511/513 [M+H]⁺

20 Analog Beispiel 1.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-1 hergestellt:



(I-1)

Bei- spiel	R ⁴	R ⁴	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _F - Wert*
---------------	----------------	----------------	-------	--------------	---------------------	-------------	---------------------------

1.1		-N(Me)-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	XV. 125	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	237- 239	0.55 (A)
1.2		-COOEt	-	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	417/419 [M-H] ⁻	266- 268	0.50 (B)
1.3		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂)- (CO)-NMe ₂	XV. 120	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ S	523/525 [M-H] ⁻	254	0.50 (C)
1.4		-N(SO ₂ Me)-CH ₃	XV. 121	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ S	452/454 [M-H] ⁻	276- 278	0.50 (C)
1.5		-N(COMe)-CH ₃	-	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₂	416/418 [M-H] ⁻	308 (Zers.)	0.50 (C)
1.6		-N(SO ₂ Et)-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	XV. 153	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₄ O ₃ S	523/525 [M-H] ⁻	220	0.50 (C)
1.7		-N(COEt)-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	XV.9	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₂	487/489 [M-H] ⁻	144	0.50 (C)
1.8		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₃ - NMe ₂	XV. 119	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₄ O ₃ S	524/526 [M] ⁺	214	0.50 (A)
1.9		-N(CO-nPr)-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	XV.10	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₂	501/503 [M-H] ⁻	218	0.50 (A)
1.10		-N(CO-iPr)-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	XV.11	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₂	501/503 [M-H] ⁻	239	0.50 (A)

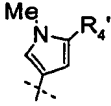
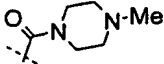
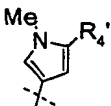
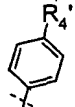
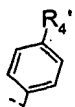
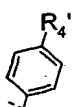
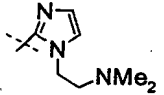
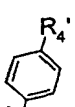
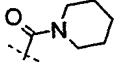
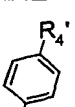
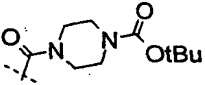
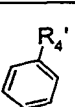
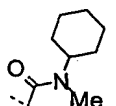
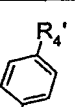
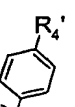
1.11		-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV.6	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₂	475/477 [M+H] ⁺	170	0.50 (A)
1.12		-N(COPh)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV.8	C ₃₂ H ₂₉ ClN ₄ O ₂	537/539 [M+H] ⁺	215	0.50 (A)
1.13		-N(CO-Bn)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 163	C ₃₃ H ₃₁ ClN ₄ O ₂	551/553 [M+H] ⁺	233	0.50 (A)
1.14		-N[CO-(3-pyridyl)]-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 162	C ₃₁ H ₂₈ ClN ₅ O ₂	538/540 [M+H] ⁺	134	0.50 (A)
1.15		-N[CO-(2-furanyl)]-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 160	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	527/529 [M+H] ⁺	236	0.50 (A)
1.16		-N[CO-(2-MeO-phenyl)]-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 161	C ₃₃ H ₃₁ ClN ₄ O ₃	567/569 [M+H] ⁺	148	0.50 (A)
1.17		-N(SO ₂ -nPr)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 154	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₄ O ₃ S	537/539 [M-H] ⁻	222	0.50 (C)
1.18		-N(SO ₂ -iPr)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 155	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₄ O ₃ S	537/539 [M-H] ⁻	167	0.50 (C)
1.19		-N(SO ₂ Bn)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 157	C ₃₂ H ₃₁ ClN ₄ O ₃ S	585/587 [M-H] ⁻	132	0.50 (C)
1.20			XV. 166	C ₃₅ H ₃₄ ClN ₅ O ₂	590/592 [M-H] ⁻	235	0.50 (A)

1.21			XV. 165	$C_{28}H_{27}ClN_4O_3$	501/503 [M-H] ⁻	259	0.50 (A)
1.22			XV. 164	$C_{29}H_{29}ClN_4O_2$	501/503 [M+H] ⁺	235	0.50 (A)
1.23			XV. 172	$C_{26}H_{26}ClN_5O_5S$	535/537 [M-H] ⁻	181	0.50 (A)
1.24		-CH ₂ -NMe ₂	XV.4	$C_{24}H_{22}ClN_3O$	403/405 [M] ⁺	207	0.50 (A)
1.25			XV.1	$C_{29}H_{30}ClN_3O$	470/472 [M-H] ⁻	226	0.50 (A)
1.26			XV. 190	$C_{28}H_{30}ClN_3O_3$	492/494 [M+H] ⁺	140	0.50 (A)
1.27			XV. 185	$C_{24}H_{18}ClN_5O$	450/452 [M+Na] ⁺	230	0.50 (A)
1.28			XV. 209	$C_{26}H_{26}ClN_3O_3$	462/464 [M-H] ⁻	228	0.50 (A)
1.29			XV. 168	$C_{25}H_{19}ClN_4O$	427/429 [M+H] ⁺	290 (Zers.)	0.50 (A)
1.30			XV.13	$C_{29}H_{30}ClN_3O_3$	502/504 [M-H] ⁻	201	0.50 (A)

1.31			XV. 145	$C_{25}H_{19}ClN_4O$	427/429 [M+H] ⁺	279	0.50 (A)
1.32			XV.23	$C_{26}H_{24}ClN_3O_2$	446/448 [M+H] ⁺	245	0.50 (A)
1.33		-CH ₂ -(NBnMe)	XV.78	$C_{30}H_{26}ClN_3O$	502/504 [M+Na] ⁺	168	0.50 (A)
1.34			XV.22	$C_{26}H_{24}ClN_3O$	430/432 [M+H] ⁺	226	0.50 (A)
1.35			XV. 135	$C_{27}H_{27}ClN_4O$	459/461 [M+H] ⁺	228- 230	0.40 (D)
1.36		-N(SO ₂ -nBu)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 156	$C_{29}H_{33}ClN_4O_3S$	553/555 [M+H] ⁺	185	0.70 (A)
1.37		-N(CO-CH ₂ -OMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 210	$C_{28}H_{29}ClN_4O_3$	505/507 [M+H] ⁺	174	0.40 (A)
1.38		-N[CO-(3,4-Di- methoxy-phenyl)]- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 211	$C_{34}H_{33}ClN_4O_4$	597/599 [M+H] ⁺	174	0.50 (A)
1.39			XV. 198	$C_{25}H_{24}ClN_3O_2$	434/436 [M+H] ⁺	208	0.30 (A)
1.40		-N(COEt)-(CH ₂) ₂ - (NBnMe)	XV. 212	$C_{34}H_{33}ClN_4O_2$	565/567 [M+H] ⁺	158	0.80 (A)

1.41		-N[CO-(4-pyridyl)]-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 213	C ₃₁ H ₂₈ ClN ₅ O ₂	538/540 [M+H] ⁺	199	0.25 (A)
1.42			XV. 206	C ₃₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₄	561/563 [M-H] ⁻	274	0.50 (A)
1.43			XV.18	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₃	488/490 [M-H] ⁻	171- 173	0.50 (A)
1.44			XV. 204	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₅ O ₂	515/517 [M] ⁺	265- 269	0.50 (E)
1.45			XV. 201	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₄	521/523 [M+H] ⁺	259- 260	0.20 (F)
1.46			XV. 167	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₄ O ₂	487/489 [M+H] ⁺	229- 230	0.25 (F)
1.47			XV. 203	C ₂₉ H ₃₂ ClN ₅ O ₂	518/520 [M+H] ⁺	167- 169	0.10 (F)
1.48			XV. 205	C ₂₇ H ₂₂ ClN ₅ O ₂	484/486 [M+H] ⁺	288- 289	0.25 (F)
1.49			XV. 231	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₄ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	274	0.25 (F)
1.50			XV. 174	C ₃₄ H ₃₈ ClN ₅ O ₄	614/616 [M-H] ⁻	134	0.25 (A)

1.51		-N(COMe)-(CH ₂) ₂ - (NBnMe)	XV. 214	C ₃₃ H ₃₁ ClN ₄ O ₂	551/553 [M+H] ⁺	195	0.25 (A)
1.52			XV.34	C ₃₁ H ₃₃ ClN ₄ O ₃	545/547 [M+H] ⁺	225	0.25 (A)
1.53		-N(Me)-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	XV. 215	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	491/493 [M+H] ⁺	238- 241	0.30 (A)
1.54		-CH ₂ -NMe ₂	XV.3	C ₂₄ H ₂₂ ClN ₃ O	402/404 [M-H] ⁻	193	0.25 (A)
1.55		-CH ₂ -(4-pyridyl)	XV. 217	C ₂₇ H ₂₀ ClN ₃ O	438/440 [M+H] ⁺	243	0.45 (A)
1.56			XII	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₅ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	265	0.45 (G)
1.57		-	-	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ O	385/387 [M-H] ⁻	328- 330	0.40 (F)
1.58		-N(COMe)-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	XV. 241	C ₂₆ H ₂₆ ClN ₅ O ₂	476/478 [M+H] ⁺	176- 177	0.60 (H)
1.59		-NH-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	XVI	C ₂₅ H ₂₉ ClN ₄ O ₂	453/455 [M+H] ⁺	n. b.	0.40 (A)
1.60		-N(Me)-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	XVII	C ₂₆ H ₃₁ ClN ₄ O ₂	467/469 [M+H] ⁺	257- 260	0.20 (F)

1.61			XV. 240	$C_{26}H_{26}ClN_5O_2$	476/478 [M+H] ⁺	296- 299	0.55 (I)
1.62		-CO-NMe-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	XV. 239	$C_{26}H_{28}ClN_5O_2$	478/480 [M+H] ⁺	230- 232	0.30 (K)
1.63		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ - NMe ₂	XV.7	$C_{28}H_{29}ClN_4O_2$	489/491 [M+H] ⁺	187	0.20 (A)
1.64		-SO ₂ -(CH ₂) ₂ -NEt ₂	XIX	$C_{27}H_{28}ClN_3O_3S$	510/512 [M+H] ⁺	154- 159	0.40 (F)
1.65			XV. 242	$C_{28}H_{26}ClN_5O$	484/486 [M+H] ⁺	211- 216	0.20 (L)
1.66			XV. 232	$C_{27}H_{24}ClN_3O_2$	458/460 [M+H] ⁺	270	0.20 (A)
1.67			XV. 237	$C_{31}H_{31}ClN_4O_4$	559/561 [M+H] ⁺	255- 256	0.20 (A)
1.68			XV. 233	$C_{29}H_{28}ClN_3O_2$	486/488 [M+H] ⁺	164	0.20 (A)
1.69		-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 126	$C_{27}H_{27}ClN_4O_2$	475/477 [M+H] ⁺	219- 221	0.20 (A)
1.70		-CH ₂ -NMe-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	XV. 195	$C_{27}H_{29}ClN_4O$	461/463 [M+H] ⁺	151	0.25 (A)

1.71			XV. 243	$C_{30}H_{32}ClN_5O_2$	528/520 [M-H] ⁻	204- 208	0.25 (A)
1.72		-O-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV. 246	$C_{25}H_{24}ClN_3O_2$	532/534 [M-H] ⁻	212- 214	0.25 (A)
1.73			XV. 247	$C_{29}H_{31}ClN_4O$	485/487 [M-H] ⁻	198	0.25 (A)
1.74		-CH ₂ -COOMe	-	$C_{24}H_{19}ClN_2O_3$	417/419 [M-H] ⁻	192	0.25 (A)
1.75		-COOMe	-	$C_{23}H_{17}ClN_2O_3$	403/405 [M-H] ⁻	209	n. b.
1.76		-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV.5	$C_{25}H_{24}ClN_3O$	416/418 [M-H] ⁻	217	0.25 (A)
1.77			XV.12	$C_{27}H_{26}ClN_3O_3$	474/476 [M-H] ⁻	203	0.25 (A)
1.78		-N(iPr)-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	XV. 177	$C_{28}H_{29}ClN_4O_2$	487/489 [M-H] ⁻	216	0.25 (A)
1.79			XV. 179	$C_{35}H_{40}ClN_5O_4$	628/630 [M-H] ⁻	164	0.25 (A)
1.80		-CH ₂ -NEt ₂	XV.66	$C_{26}H_{26}ClN_3O$	430/432 [M-H] ⁻	244	0.25 (A)

1.81		$-\text{CH}_2-(\text{NMePr})$	XV. 194	$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$	430/432 [M-H] ⁻	188	0.25 (A)
1.82			XV. 116	$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}$	443/445 [M-H] ⁻	295	0.25 (A)
1.83			XV. 219	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$	473/475 [M-H] ⁻	148	0.25 (A)
1.84			XV. 248	$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_4$	602/604 [M+H] ⁺	199	0.25 (A)
1.85		$-\text{N}(\text{Me})-(\text{CO})-\text{CH}_2-$ OH	XV. 249	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$	432/434 [M-H] ⁻	250	0.25 (A)
1.86		$-\text{N}(\text{Me})-(\text{CH}_2)_2-$ NMe ₂	XV. 117	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}$	445/447 [M-H] ⁻	238	n. b.
1.87			XV. 250	$\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$	545/547 [M-H] ⁻	148	0.25 (A)
1.88			XV. 251	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_2$	528/530 [M-H] ⁻	223	0.25 (A)
1.89		$-\text{N}(\text{Me})-(\text{CO})-\text{CH}_2-$ NMe ₂	XV. 216	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2$	486/488 [M+H] ⁺	226- 228	0.40 (A)
1.90			XV. 252	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_2$	528/530 [M-H] ⁻	255- 257	0.35 (F)

1.91			XV. 254	$C_{30}H_{31}ClN_4O_2$	515/517 [M+H] ⁺	280- 283	0.30 (M)
1.92			XV. 253	$C_{28}H_{28}ClN_5O_2$	502/504 [M+H] ⁺	251- 255	0.45 (A)
1.93			XV. 255	$C_{29}H_{31}ClN_4O_2$	503/505 [M+H] ⁺	215- 224	0.30 (F)
1.94			XV. 256	$C_{28}H_{29}ClN_4O_2$	489/491 [M+H] ⁺	150- 158	0.40 (A)
1.95			XV. 257	$C_{28}H_{27}ClN_4O_2$	487/489 [M+H] ⁺	244- 248	0.40 (A)
1.96			XV. 258	$C_{29}H_{31}ClN_4O_2$	503/505 [M+H] ⁺	216- 218	0.80 (N)
1.97		-NH-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	XVI.1	$C_{27}H_{27}ClN_4O_2$	475/477 [M+H] ⁺	246- 250	0.50 (F)
1.98			XVI.2	$C_{30}H_{32}ClN_5O_2$	530/532 [M+H] ⁺	271- 275	0.50 (F)
1.99			XV. 261	$C_{28}H_{29}ClN_6O_2$	517/519 [M+H] ⁺	250- 253	0.50 (D)
1.100		-CH ₂ -COOEt	-	$C_{25}H_{21}ClN_2O_3$	433/435 [M+H] ⁺	166	0.70 (A)

1.101			XV. 265	$C_{29}H_{30}ClN_5O_2$	516/518 [M+H] ⁺	265- 270	0.35 (O)
1.102			XV. 266	$C_{28}H_{29}ClN_4O_2$	489/491 [M+H] ⁺	238- 242	0.35 (F)
1.103			XV. 267	$C_{28}H_{28}ClN_5O_2$	502/504 [M+H] ⁺	290- 293	0.50 (A)
1.104			XV. 268	$C_{28}H_{30}ClN_5O_2$	504/506 [M+H] ⁺	192- 195	0.60 (O)
1.105			XV. 269	$C_{29}H_{24}ClN_5O_2$	510/512 [M+H] ⁺	222- 223	0.60 (A)
1.106			XV. 270	$C_{29}H_{29}ClN_4O_3$	517/519 [M+H] ⁺	237- 240	0.30 (A)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Toluol/Essigester 9:1

5 (C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 10:1

(D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 5:1

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 5:1:0.01

(F): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1

(G): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol 5:1

10 (H): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 10:1:0.1

(I): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol 15:1

(K): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak 20:1:0.1

(L): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol 10:1

(M): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.01

(N): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol 30:1

(O): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol 20:1

Beispiel 2.0

5

3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-5-nitro-2-indolinon

0.4 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-chlor-5-nitro-2-indolinon (Edukt IX.4)

und 0.3 g N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin (Edukt

10 XV.2) werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 4 Stunden bei 80°C gerührt.

Nach dem Abkühlen wird 1.0 ml Piperidin zugegeben und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand

über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) als Laufmittel aufgereinigt.

15 Ausbeute: 0.4 g (79% der Theorie),

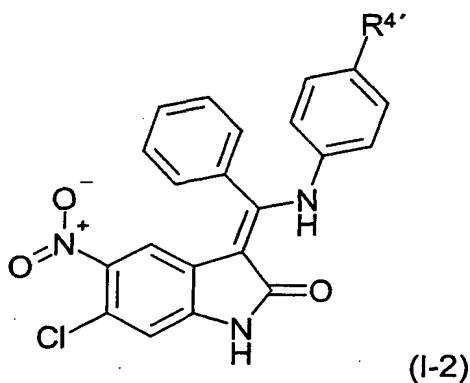
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 224 °C

 $C_{26}H_{26}ClN_5O_5S$ Massenspektrum: $m/z = 556/558 [M+H]^+$

20

Analog Beispiel 2.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-2 hergestellt:



Beispiel	R^4	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R_f -Wert*
----------	-------	-------	--------------	---------------------	-------------	--------------

2.1	-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	XV.125	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₅ O ₄	506/508 [M+H] ⁺	266	0.50 (A)
2.2	-CH ₂ -NMe ₂	XV.4	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	447/449 [M-H] ⁻	260	0.50 (A)
2.3	-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV.6	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₅ O ₄	520/522 [M+H] ⁺	226	0.50 (A)

*Fließmittelgemisch:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

5 Beispiel 3.0

3-Z-[1-(4-(N-(Dimethyl-carbamoyl-methyl)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

0.3 g 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethyl-carbamoyl-methyl)-N-(2-brom-ethyl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt XXI) und 0.1 ml Pyrrolidin werden in 6 ml Dimethylformamid gelöst und 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen werden 1.1 ml 1N Natronlauge zugegeben und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser zu, saugt den entstandenen Niederschlag ab und reingt ihn über eine Kieselgelsäule mit einem Gradienten von Methylenchlorid und Methanol/Ammoniak als Laufmittel.

Ausbeute: 0.1 g (57% der Theorie),

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

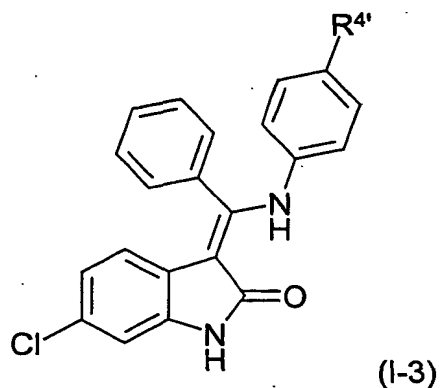
Fp. 224-226 °C

C₃₂H₃₄ClN₅O₃

20 Massenspektrum: m/z = 570/572 [M-H]⁻

Analog Beispiel 3.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-3 hergestellt:

160



Beispiel	R ^{4'}	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _F -Wert*
3.1		XXI.1	C ₃₁ H ₃₂ ClN ₅ O ₃	556/558 [M-H] ⁻	115- 117	0.30 (A)
3.2		XXI	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₅ O ₃	546/548 [M+H] ⁺	226	0.25(A)
3.3		XXI.1	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₅ O ₃	532/534 [M+H] ⁺	276- 279	0.25 (A)

*Fließmittelgemisch:

5 (A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1

Beispiel 4.010 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylene]-6-chlor-2-indolinon

0.9 g 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-(3-iod-phenyl)-methylene)-6-chlor-2-indolinon (Edukt VIII) und 0.5 g N-Methyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin (Edukt XV.121) werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 3 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 1.5 ml Piperidin zugegeben und eine weitere Stunde bei

15 Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser zu, saugt den erhaltenen Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Wasser, Methanol und Ether und trocknet ihn schließlich im Vakuum bei 100°C.

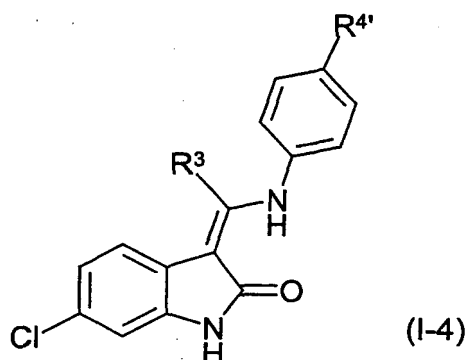
Ausbeute: 0.9 g (74% der Theorie),

 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

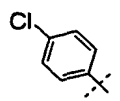
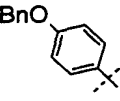
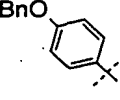
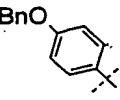
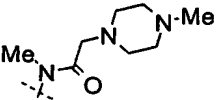
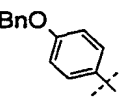
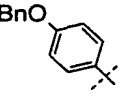
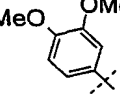
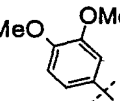
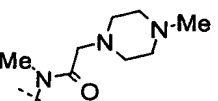
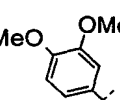
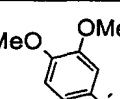
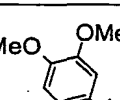
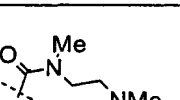
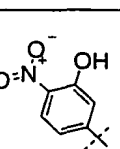
Fp. 292-294 °C

 $C_{23}H_{19}ClIN_3O_3S$ 5 Massenspektrum: $m/z = 578/580 [M-H]^-$

Analog Beispiel 4.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-4 hergestellt:



Bei- spiel	R^3	R^4	Edukte	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R_f - Wert*
4.1		$-\text{CH}_2\text{-NMe}_2$	VIII XV.4	$C_{24}H_{21}ClIN_3O$	529/531 [M+H] ⁺	238- 240	0.30 (A)
4.2		$-\text{N(Me)-(CO)-CH}_2\text{-NMe}_2$	VIII.2 XV.125	$C_{26}H_{24}Cl_2N_4O_2$	495/497 [M+H] ⁺	277- 279	0.20 (B)
4.3		$-\text{N(COMe)-(CH}_2)_2\text{-NMe}_2$	VIII.2 XV.6	$C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_2$	507/509 [M-H] ⁻	241- 243	0.10 (B)
4.4			VIII.2 XV.204	$C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_2$	548/550 [M-H] ⁻	266- 268	0.10 (B)
4.5		$-\text{N(COMe)-(CH}_2)_3\text{-NMe}_2$	VIII.2 XV.7	$C_{28}H_{28}Cl_2N_4O_2$	521/523 [M-H] ⁻	241- 242	0.10 (B)

4.6		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.2 XV.4	C ₂₄ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O	438/440 [M+H] ⁺	243- 244	0.10 (B)
4.7		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.3 XV.4	C ₃₁ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	510/512 [M+H] ⁺	224- 226	0.30 (B)
4.8		-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	VIII.3 XV.125	C ₃₃ H ₃₁ ClN ₄ O ₃	567/569 [M+H] ⁺	269- 271	0.10 (B)
4.9			VIII.3 XV.204	C ₃₆ H ₃₆ ClN ₅ O ₃	622/624 [M+H] ⁺	247- 248	0.20 (B)
4.10		-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VIII.3 XV.6	C ₃₄ H ₃₃ ClN ₄ O ₃	581/583 [M+H] ⁺	207- 209	0.10 (B)
4.11		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VIII.3 XV.7	C ₃₅ H ₃₅ ClN ₄ O ₃	595/597 [M+H] ⁺	223- 224	0.10 (B)
4.12		-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VIII.4 XV.6	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₄	533/535 [M-H] ⁻	128- 130	0.75 (C)
4.13			VIII.4 XV.204	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₅ O ₄	574/576 [M-H] ⁻	208- 210	0.65 (C)
4.14		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VIII.4 XV.2	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₄ O ₅ S	569/571 [M-H] ⁻	198- 200	0.75 (C)
4.15		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.4 XV.4	C ₂₆ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	462/464 [M-H] ⁻	239- 240	0.70 (C)
4.16			VIII.4 XV.219	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₄	533/535 [M-H] ⁻	147- 149	0.70 (C)
4.17		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.6 XV.4	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₄ O ₄	465/467 [M+H] ⁺	230 (Zers.)	0.15 (D)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol 10:1

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 4:1

5 (D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure 9:1:0.1

Beispiel 5.0

3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-
10 (imidazol-1-yl-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

0.7 g 1-Acetyl-3-(1-chlor-1-(4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl)-methylen)-6-chlor-2-indolinon (Edukt X.1), 0.4 g N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin (Edukt XV.125) und 1.2 ml Triethylamin werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 15 Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Methanol und 2 ml konzentrierter Ammoniak zugegeben und drei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 10:1:0.1 als Laufmittel aufgereinigt.

20 Ausbeute: 0.1 g (5% der Theorie),

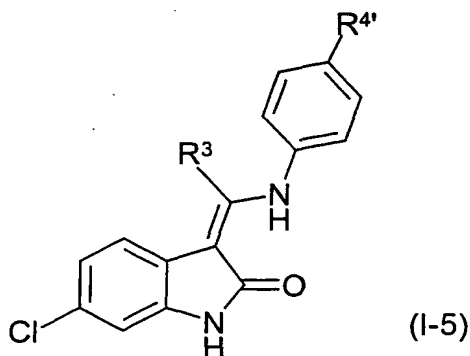
R_F-Wert: n. b.

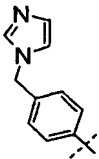
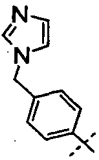
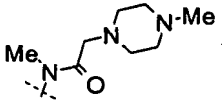
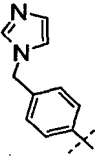
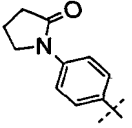
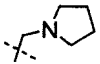
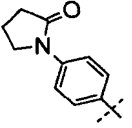
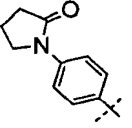
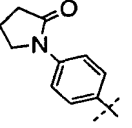
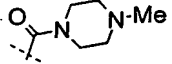
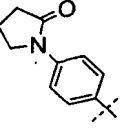
Fp. 268-269 °C

C₃₀H₂₉ClN₆O₂

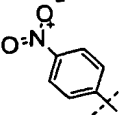
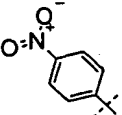
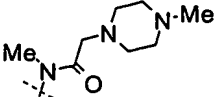
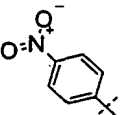
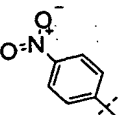
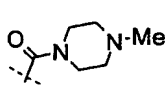
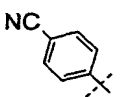
Massenspektrum: m/z = 541/543 [M+H]⁺

25 Analog Beispiel 5.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-5 hergestellt:



Bei- spiel	R ³	R ⁴	Edukte	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _f - Wert*
5.1		-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	X.1 XV.6	C ₃₁ H ₃₁ ClN ₆ O ₂	555/557 [M+H] ⁺	258- 259	n. b.
5.2			X.1 XV.204	C ₃₃ H ₃₄ ClN ₇ O ₂	594/596 [M-H] ⁻	227	n. b.
5.3		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	X.1 XV.7	C ₃₂ H ₃₃ ClN ₆ O ₂	567/569 [M-H] ⁻	239- 240	0.20 (A)
5.4			X.2 XV.22	C ₃₀ H ₂₉ ClN ₄ O ₂	511/513 [M-H] ⁻	228- 238	0.30 (B)
5.5		-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	X.2 XV.125	C ₃₀ H ₃₀ ClN ₅ O ₃	542/544 [M-H] ⁻	304- 311	0.30 (B)
5.6		-CH ₂ -NMe ₂	X.2 XV.4	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₄ O ₂	485/487 [M-H] ⁻	266- 267	0.30 (B)
5.7			X.2 XV.231	C ₃₁ H ₃₀ ClN ₅ O ₃	556/558 [M+H] ⁺	277- 280	0.40 (B)
5.8		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	X.2 XV.7	C ₃₂ H ₃₄ ClN ₅ O ₃	570/572 [M-H] ⁻	n. b.	0.10 (B)

5.9		$-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{NEt}_2$	X.2 XIX	$\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$	591/593 [M-H] ⁻	n. b.	0.40 (B)
5.10		$-\text{CH}_2-\text{NEtMe}$	X.2 XV.79	$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2$	501/503 [M+H] ⁺	246- 249	0.35 (C)
5.11			X.2 XV.18	$\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4$	573/575 [M+H] ⁺	227- 231	0.80 (D)
5.12		$-\text{N}(\text{Me})-(\text{CO})-\text{CH}_2-\text{NMe}_2$	X XV.125	$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4$	521/523 [M+H] ⁺	254- 256	0.40 (B)
5.13		$-\text{N}(\text{SO}_2\text{Me})-(\text{CH}_2)_2-\text{NMe}_2$	X XV.2	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$	571/573 [M+H] ⁺	218- 220	0.50 (B)
5.14			X XV.22	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_3$	488/490 [M-H] ⁻	170 (Zers.)	0.30 (B)
5.15			X XV.231	$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4$	531/533 [M-H] ⁻	190- 195	0.30 (E)
5.16		$-\text{N}(\text{COMe})-(\text{CH}_2)_2-\text{NMe}_2$	X XV.6	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_4$	533/535 [M-H] ⁻	248- 250	0.30 (F)
5.17		$-\text{N}(\text{COMe})-(\text{CH}_2)_3-\text{NMe}_2$	X XV.7	$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_4$	547/549 [M-H] ⁻	168- 170	0.30 (G)
5.18		$-\text{CH}_2-\text{NMe}_2$	X.3 XV.4	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3$	447/449 [M-H] ⁻	290- 292	0.30 (H)

5.19		-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	X.3 XV.6	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₅ O ₄	518/520 [M-H] ⁻	243- 244	0.35 (I)
5.20			X.3 XV.201	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₆ O ₄	559/561 [M-H] ⁻	265- 266	0.25 (I)
5.21		-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	X.3 XV.125	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₅ O ₄	506/508 [M+H] ⁺	290	0.35 (I)
5.22			X.3 XV.231	C ₂₇ H ₂₄ ClN ₅ O ₄	518/520 [M+H] ⁺	297- 298	0.40 (I)
5.23		-CH ₂ -NMe ₂	X.4 XV.4	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄ O	427/429 [M-H] ⁻	n. b.	0.10 (K)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 10:1:0.1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1

5 (C): Kieselgel, Essigester/Methanol/Ammoniak 7:3:0.1

(D): Kieselgel, Essigester/Ammoniak 10:1

(E): Kieselgel, Essigester/Methanol/Ammoniak 8:2:0.2

(F): Kieselgel, Essigester/Methanol/Ammoniak 8.5:1.5:0.15

(G): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8.5:1.5:0.15

10 (H): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol 5:1

(I): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak 20:1:0.1

(K): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

Beispiel 6.0

15

3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon

1.0 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-brom-2-indolinon (Edukt IX.1) und
0.7 g N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin (Edukt XV.2)

werden in 4 ml Dimethylformamid gelöst und 2 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird wenig Methanol zugesetzt und der ausgefallenen Niederschlag abgesaugt. Danach wird der Rückstand in wenig Ethanol suspendiert, 3.3 ml 1 N Natronlauge zugesetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird Wasser zugesetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser, Methanol und Ether gewaschen.

Ausbeute: 0.7 g (50% der Theorie),

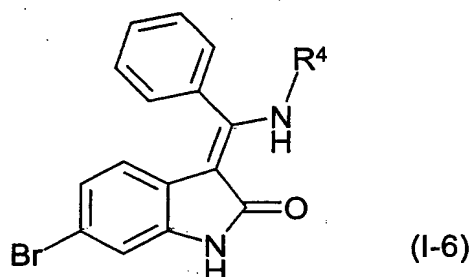
R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 204-205 °C

10 C₂₆H₂₇BrN₄O₃S

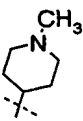
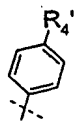
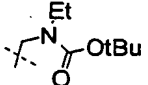
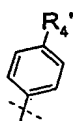

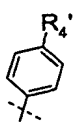
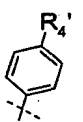
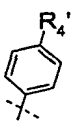
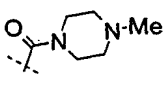
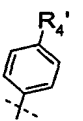
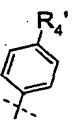
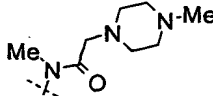
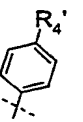
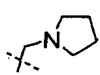
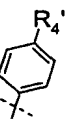
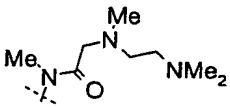
Massenspektrum: m/z = 555/557 [M]⁺

Analog Beispiel 6.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-6 hergestellt:



15

Bei- spiel	R ⁴	R ^{4'}	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _F - Wert*
6.1		-N(Me)-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	XV.125	C ₂₆ H ₂₅ BrN ₄ O ₂	505/507 [M+H] ⁺	253- 256	0.35 (A)
6.2		-CH ₂ -NMe ₂	XV.4	C ₂₄ H ₂₂ BrN ₃ O	448/450 [M+H] ⁺	236- 238	0.20 (A)
6.3		-N(COMe)-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	XV.6	C ₂₇ H ₂₇ BrN ₄ O ₂	517/519 [M-H] ⁻	147	0.25 (A)

6.4		-	-	$C_{21}H_{22}BrN_3O$	411/413 [M] ⁺	358	0.20 (A)
6.5			XV.13	$C_{29}H_{30}BrN_3O_3$	546/548 [M-H] ⁻	186- 188	0.60 (A)
6.6			XV.145	$C_{25}H_{19}BrN_4O$	469/471 [M-H] ⁻	302- 304	0.50 (A)
6.7		-N(SO ₂ Bn)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV.157	$C_{32}H_{31}BrN_4O_3S$	629/631 [M-H] ⁻	131- 134	0.25 (A)
6.8		-N(SO ₂ nPr)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV.153	$C_{28}H_{31}BrN_4O_3S$	581/583 [M-H] ⁻	228- 230	0.25 (A)
6.9			XV.231	$C_{27}H_{25}BrN_4O_2$	515/517 [M-H] ⁻	268- 270	0.25 (A)
6.10		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ - NMe ₂	XV.7	$C_{28}H_{29}BrN_4O_2$	531/533 [M-H] ⁻	138	0.25 (A)
6.11			XV.204	$C_{29}H_{30}BrN_5O_2$	560/562 [M+H] ⁺	276- 278	0.40 (A)
6.12			XV.22	$C_{26}H_{24}BrN_3O$	474/476 [M+H] ⁺	243- 247	0.50 (B)
6.13			XV.203	$C_{29}H_{32}BrN_5O_2$	562/564 [M+H] ⁺	178	0.60 (C)

6.14			XV.135	$C_{27}H_{27}BrN_4O$	503/505 [M+H] ⁺	247	0.70 (D)
6.15		-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV.126	$C_{27}H_{27}BrN_4O_2$	519/521 [M+H] ⁺	229	0.30 (D)
6.16		-CH ₂ -NMe-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	XV.195	$C_{27}H_{29}BrN_4O$	505/507 [M+H] ⁺	160	0.20 (D)
6.17			XV.18	$C_{28}H_{28}BrN_3O_3$	532/534 [M-H] ⁻	212- 215	0.55 (E)

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.01

(C): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol 9:1

5 (D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 5:1:0.1

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1

Beispiel 7.010 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon

67 mg 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-cyano-2-indolinon (Edukt IX.2) und 60 mg N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin (Edukt XV.2) werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 1,5 Stunden bei 80°C gerührt. Nach 15 dem Abkühlen werden 2 ml konzentrierte Ammoniaklösung zugesetzt und weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird Wasser zugesetzt, der Niederschlag abgesaugt, erneut in Methylenchlorid/Methanol gelöst und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Ether gewaschen und bei 80°C getrocknet.

20 Ausbeute: 28 mg (26% der Theorie),

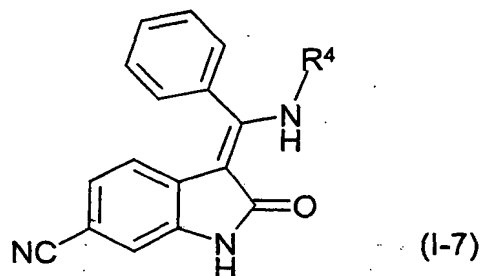
R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 270 °C

$C_{27}H_{27}N_5O_3S$ Massenspektrum: $m/z = 501 [M]^+$

Analog Beispiel 7.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-7

5 hergestellt:



Bei- spiel	R ⁴	R ^{4'}	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _F - Wert*
7.1		-N(Me)-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	XV.125	C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₂	452 [M+H] ⁺	263- 266	0.10 (A)
7.2		-CH ₂ -NMe ₂	XV.4	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O	393 [M-H] ⁻	267- 269	0.60 (B)
7.3		-N(COMe)-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	XV.6	C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₂	464 [M-H] ⁻	277- 280	0.40 (A)
7.4		-Br	-	C ₂₂ H ₁₄ BrN ₃ O	414/416 [M-H] ⁻	338- 340	0.30 (A)
7.5			XV.13	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₃	493 [M-H] ⁻	201- 204	0.55 (A)
7.6			XV.207	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O	433 [M-H] ⁻	259	0.25 (A)

7.7		$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NMe}_2$	XV.246	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$	423 [M-H] ⁻	256- 258	0.50 (B)
7.8			XV.218	$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$	450 [M-H] ⁻	258- 260	0.20 (B)
7.9			XV.231	$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$	462 [M-H] ⁻	328- 329	0.75 (B)
7.10		$-\text{N}(\text{COMe})-(\text{CH}_2)_3-\text{NMe}_2$	XV.7	$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$	478 [M-H] ⁻	262	n. b.
7.11			XV.204	$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$	507 [M+H] ⁺	305- 307	0.15 (A)
7.12			XV.22	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$	421 [M+H] ⁺	248	0.10 (A)
7.13			XV.203	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$	509 [M+H] ⁺	218- 220	0.40 (C)
7.14			XV.220	$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$	466 [M+H] ⁺	247- 249	0.10 (B)
7.15			XV.219	$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$	466 [M+H] ⁺	208- 210	0.45 (B)
7.16			XV.221	$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$	480 [M+H] ⁺	264- 267	0.10 (B)

7.17		-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV.126	C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₂	466 [M+H] ⁺	274	0.15 (A)
7.18			XV.248	C ₃₄ H ₃₆ N ₆ O ₄	593 [M+H] ⁺	251- 254	0.30 (A)
7.19		-CH ₂ -NMe ₂	XV.3	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O	393 [M-H] ⁻	232	0.35 (A)
7.20			XV.227	C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₂	466 [M+H] ⁺	188- 191	0.40 (C)
7.21			XV.165	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₃	494 [M+H] ⁺	301	0.30 (A)
7.22			XV.251	C ₃₁ H ₃₂ N ₆ O ₂	519 [M-H] ⁻	250	n. b.
7.23			XV.252	C ₃₁ H ₃₂ N ₆ O ₂	519 [M-H] ⁻	276	0.45 (B)
7.24			XV.262	C ₃₀ H ₃₀ N ₆ O ₂	507 [M+H] ⁺	199	0.50 (B)
7.25		-N(Me)-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	XV.264	C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₂	452 [M+H] ⁺	199	0.50 (B)
7.26			XV.263	C ₂₉ H ₂₈ N ₆ O ₂	493 [M+H] ⁺	196	0.30 (A)
7.27			XV.255	C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₂	494 [M+H] ⁺	201	0.45 (C)

7.28			XV.256	$C_{29}H_{29}N_5O_2$	480 [M+H] ⁺	206	0.25 (C)
7.29			XV.257	$C_{29}H_{27}N_5O_2$	478 [M+H] ⁺	256	0.30 (C)

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 4:1

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1

5

Beispiel 8.03-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- 10 325 mg 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-fluor-2-indolinon (Edukt IX.3) und 310 mg N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenyldiamin (Edukt XV.2) werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst und 4 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden Methanol und Wasser zugesetzt, mit Essigester extrahiert und die organische Phase einrotiert. Der erhaltene Rückstand wird über eine
- 15 Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird zur Entfernung der Acetylgruppe in wenig Ethanol suspendiert, 1.3 ml 1 N Natronlauge zugesetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt.
- 20 Nach dieser Zeit wird Wasser zugesetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser, Methanol und Ether gewaschen. Der Rückstand wird im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 0.3 g (61% der Theorie),

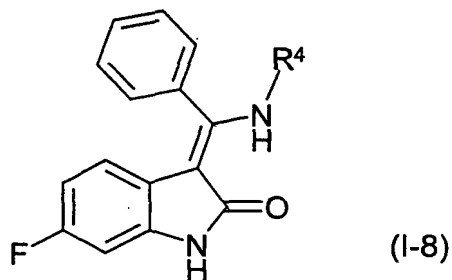
R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

Fp. 259-261 °C

 $C_{26}H_{27}FN_4O_3S$

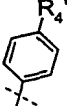
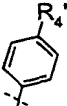

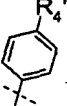
- 25 Massenspektrum: m/z = 493 [M-H]⁻

Analog Beispiel 8.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-8 hergestellt:



Bei- spiel	R ⁴	R ^{4'}	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _f - Wert*
8.1		-N(Me)-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	XV.125	C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₂	445 [M+H] ⁺	226	0.25 (A)
8.2		-CH ₂ -NMe ₂	XV.4	C ₂₄ H ₂₂ FN ₃ O	386 [M-H] ⁻	229- 232	0.35 (A)
8.3		-N(COMe)-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	XV.6	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	459 [M+H] ⁺	225- 227	0.25 (A)
8.4			XV.13	C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₃	486 [M-H] ⁻	182	0.50 (B)
8.5			XV.145	C ₂₅ H ₁₉ FN ₄ O	411 [M+H] ⁺	290	0.50 (C)
8.6		-N(SO ₂ nPr)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV.154	C ₂₈ H ₃₁ FN ₄ O ₃ S	521 [M-H] ⁻	227	0.35 (A)
8.7			XV.231	C ₂₇ H ₂₅ FN ₄ O ₂	457 [M+H] ⁺	118	0.35 (A)

8.8		$\text{-N(COMe)-(CH}_2\text{)}_3\text{-NMe}_2$	XV.7	$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2$	473 [M+H] ⁺	214	0.25 (A)
8.9			XV.204	$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_2$	500 [M+H] ⁺	230	0.30 (A)
8.10			XV.22	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}$	414 [M+H] ⁺	220	0.25 (A)
8.11			XV.203	$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_2$	500 [M-H] ⁻	150	0.25 (D)
8.12			XV.135	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}$	443 [M+H] ⁺	198	0.15 (A)
8.13		$\text{-N(Me)-(CO)-(CH}_2\text{)}_2\text{-NMe}_2$	XV.126	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2$	459 [M+H] ⁺	201	0.40 (A)
8.14		$\text{-CH}_2\text{-NMe-(CH}_2\text{)}_2\text{-NMe}_2$	XV.195	$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}$	445 [M+H] ⁺	141	0.30 (A)
8.15			XV.207	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}$	426 [M-H] ⁻	223	0.60 (A)
8.16			XV.18	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3$	474 [M+H] ⁺	168	0.55 (B)
8.17		$\text{-NMe-SO}_2\text{Me}$	XV.121	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$	438 [M+H] ⁺	295- 300	0.60 (A)

8.18		-SO ₂ Me	-	C ₂₂ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S	409 [M+H] ⁺	255- 260	0.50 (A)
8.19		-N(COMe)-CH ₃	-	C ₂₄ H ₂₀ FN ₃ O ₂	402 [M+H] ⁺	310- 315	0.45 (A)
8.20		-	-	C ₂₁ H ₁₅ FN ₂ O	331 [M+H] ⁺	299- 305	0.60 (A)
8.21		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂)- (CO)-NMe ₂	XV.120	C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₄ S	509 [M+H] ⁺	270- 274	0.50 (E)

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 10:1:0.1

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

5 (D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 7:1:0.1

(E): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol 19:1

Beispiel 9.0

10

3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.5 g 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen)-6-fluor-2-indolinon (Edukt VIII.14) und 1.6 g 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin (Edukt XV.4) werden in 30 ml

15 Dimethylformamid gelöst und 2 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 30 ml Methanol aufgenommen und 2 Spatelspitzen Natriummethylat zugegeben. Nach Auftreten eines gelben Niederschlags saugt man vom Lösungsmittel ab, wäscht den Rückstand mit wenig Methanol und Ether und trocknet ihn schließlich im Vakuum bei 100°C.

20 Ausbeute: 1.9 g (46% der Theorie),

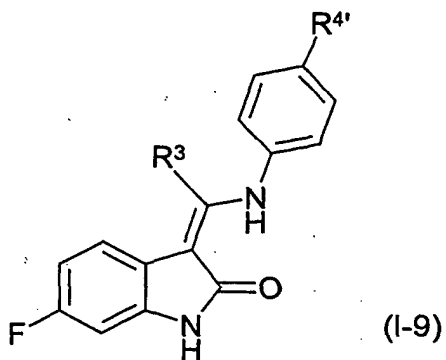
R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 243-246 °C

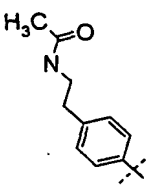
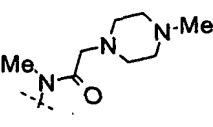
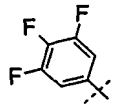
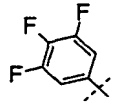
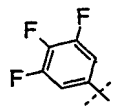
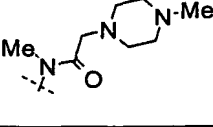
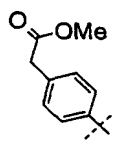
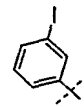
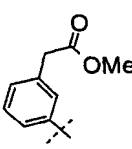
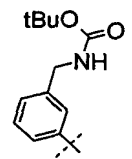
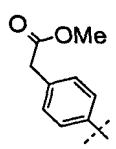
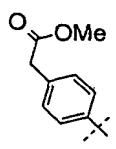
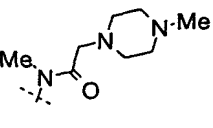
$C_{24}H_{21}FIN_3O$ Massenspektrum: $m/z = 514 [M+H]^+$

Analog Beispiel 9.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-9

5 hergestellt:

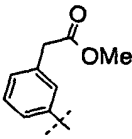
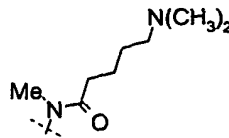
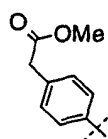
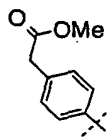

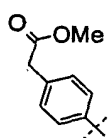
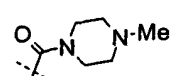
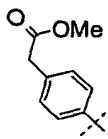
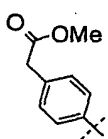
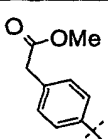
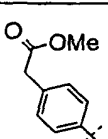
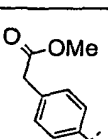


Bei- spiel	R ³	R ^{4'}	Edukte	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _r Wert*
9.1		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.7 XV.4	C ₂₄ H ₂₁ F ₂ N ₃ O	404 [M-H] ⁻	225- 227	0.20 (A)
9.2		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VIII.7 XV.7	C ₂₈ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂	491 [M+H] ⁺	160- 163	0.20 (A)
9.3			VIII.7 XV.204	C ₂₉ H ₂₉ F ₂ N ₅ O ₂	518 [M+H] ⁺	218- 220	0.40 (A)
9.4		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.8 XV.4	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	471 [M-H] ⁻	106- 110	0.25 (A)
9.5		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VIII.8 XV.7	C ₃₂ H ₃₆ FN ₅ O ₃	558 [M+H] ⁺	194- 196	0.25 (A)

9.6			VIII.8 XV.204	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	583 [M-H] ⁻	238- 240	0.25 (A)
9.7		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.9 XV.4	$C_{24}H_{19}F_4N_3O$	440 [M-H] ⁻	267- 269	0.35 (A)
9.8		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VIII.9 XV.7	$C_{28}H_{26}F_4N_4O_2$	527 [M+H] ⁺	210- 212	0.15 (A)
9.9			VIII.9 XV.204	$C_{29}H_{27}F_4N_5O_2$	554 [M+H] ⁺	216- 218	0.20 (A)
9.10		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.1 XV.4	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	460 [M+H] ⁺	173- 176	0.30 (A)
9.11		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.16 XV.4	$C_{24}H_{21}FIN_3O$	514 [M+H] ⁺	198- 200	0.30 (B)
9.12		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.10 XV.4	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	458 [M-H] ⁻	195- 198	0.25 (A)
9.13		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.11 XV.4	$C_{30}H_{33}FN_4O_3$	517 [M+H] ⁺	230- 240	0.30 (A)
9.14		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VIII.1 XV.2	$C_{29}H_{31}FN_4O_5S$	567 [M+H] ⁺	188- 189	0.40 (A)
9.15			VIII.1 XV.204	$C_{32}H_{34}FN_5O_4$	572 [M+H] ⁺	200- 203	0.35 (C)

9.16		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.12 XV.4	C ₂₆ H ₂₃ FN ₄ O	427 [M+H] ⁺	130- 135	0.25 (A)
9.17			VIII.13 XV.204	C ₃₅ H ₄₁ FN ₆ O ₄	629 [M+H] ⁺	215- 220	0.35 (A)
9.18		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.13 XV.4	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₃	517 [M+H] ⁺	186- 190	0.35 (A)
9.19		-CH ₂ -NMe ₂	VIII.20 XV.4	C ₃₁ H ₃₅ FN ₄ O ₃	531 [M+H] ⁺	n. b.	0.40 (A)
9.20		-NMe-(COMe)	VIII.18 -	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₄	488 [M+H] ⁺	166- 170	0.40 (A)
9.21			VIII.18 XV.204	C ₃₃ H ₃₆ FN ₅ O ₄	586 [M+H] ⁺	176- 180	0.30 (A)
9.22		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VIII.18 XV.2	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₅ S	581 [M+H] ⁺	195- 198	0.45 (A)
9.23		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VIII.18 XV.7	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₄	559 [M+H] ⁺	100- 104	0.50 (A)
9.24			VIII.18 XV.18	C ₃₂ H ₃₄ FN ₃ O ₅	558 [M-H] ⁻	132- 137	0.80 (D)

9.25			VIII.18 XV.231	$C_{31}H_{31}FN_4O_4$	543 [M+H] ⁺	234- 236	0.60 (A)
9.26			VIII.18 XV.145	$C_{29}H_{25}FN_4O_3$	497 [M+H] ⁺	110- 115	0.40 (A)
9.27		-SO ₂ Me	VIII.18 -	$C_{26}H_{23}FN_2O_5S$	495 [M+H] ⁺	130- 137	0.60 (A)
9.28			VIII.10 XV.204	$C_{32}H_{34}FN_5O_4$	572 [M+H] ⁺	189	0.60 (B)
9.29		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VIII.10 XV.2	$C_{29}H_{31}FN_4O_5S$	567 [M+H] ⁺	n. b.	0.60 (B)
9.30			VIII.10 XV.231	$C_{30}H_{29}FN_4O_4$	529 [M+H] ⁺	201- 203	0.60 (B)
9.31		-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	VIII.10 XV.125	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 [M+H] ⁺	126	0.60 (B)
9.32		-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VIII.10 XV.6	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 [M+H] ⁺	179	0.50 (B)
9.33		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VIII.10 XV.7	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 [M+H] ⁺	123	0.20 (B)

9.34			VIII.10 XV.258	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 [M+H] ⁺	201	0.20 (B)
9.35		-H	VIII.1 -	$C_{24}H_{19}FN_2O_3$	403 [M+H] ⁺	198- 206	0.80 (A)
9.36			VIII.1 XV.145	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 [M+H] ⁺	223- 226	0.75 (A)
9.37			VIII.1 XV.231	$C_{30}H_{29}FN_4O_4$	529 [M+H] ⁺	215- 220	0.30 (A)
9.38		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂)-(CO)- NMe ₂	VIII.1 XV.120	$C_{29}H_{29}FN_4O_6S$	581 [M+H] ⁺	227- 230	0.65 (A)
9.39		-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	VIII.1 XV.125	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 [M+H] ⁺	128- 130	0.45 (A)
9.40		-N(COMe)-CH ₃	VIII.1 -	$C_{27}H_{24}FN_3O_4$	474 [M+H] ⁺	218- 223	0.40 (A)
9.41		-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VIII.1 XV.126	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 [M+H] ⁺	192- 194	0.40 (A)
9.42		-SO ₂ Me	VIII.1 -	$C_{25}H_{21}FN_2O_5S$	481 [M+H] ⁺	205- 214	0.65 (A)

9.43		-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VIII.1 XV.268	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	190- 193	0.15 (A)
9.44		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VIII.1 XV.7	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	184- 188	0.50 (A)
9.45		-H	VIII.10 -	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O ₃	403 [M+H] ⁺	114	0.70 (B)
9.46		-SO ₂ Me	VIII.10 -	C ₂₅ H ₂₁ FN ₂ O ₅ S	481 [M+H] ⁺	129	0.60 (B)
9.47			VIII.10 XV.145	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	483 [M+H] ⁺	125	0.60 (B)
9.48		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂)-(CO)- NMe ₂	VIII.10 XV.120	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₆ S	581 [M+H] ⁺	163	0.60 (B)
9.49		-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VIII.10 XV.268	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	101	0.10 (B)
9.50		-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VIII.10 XV.126	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	161	0.20 (B)
9.51			VIII.17 XV.204	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	586 [M+H] ⁺	181- 183	0.20 (B)

9.52		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VIII.17 XV.2	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₅ S	581 [M+H] ⁺	158- 160	0.35 (B)
9.53		-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	VIII.17 XV.125	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	n. b.	0.40 (B)
9.54		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VIII.17 XV.7	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₄	559 [M+H] ⁺	n. b.	0.50 (E)
9.55			VIII.11 XV.204	C ₃₅ H ₄₁ FN ₆ O ₄	629 [M+H] ⁺	n. b.	0.35 (A)
9.56		-NMe-(CO)-CH ₃	VII.26 -	C ₂₇ H ₂₅ FN ₄ O ₃	473 [M+H] ⁺	122- 126	0.50 (F)
9.57		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.26 XV.7	C ₃₁ H ₃₄ FN ₅ O ₃	544 [M+H] ⁺	80-83	0.25 (A)
9.58		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.26 XV.2	C ₂₉ H ₃₂ FN ₅ O ₄ S	566 [M+H] ⁺	190- 195	0.30 (A)
9.59		-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	VII.26 XV.125	C ₂₉ H ₃₀ FN ₅ O ₃	516 [M+H] ⁺	238- 241	0.30 (G)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:1:0.1

(D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 10:1:0.1

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 5:1:0.01

5 (F): Kieselgel, Essigester/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1

(G): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 19:1

Beispiel 10.0

10 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon

130 mg 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen)-6-cyano-2-indolinon (Edukt VIII.5) und 58 mg 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin (Edukt XV.4)

werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 2 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem

15 Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 21 mg (12% der Theorie),

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 265 °C

20 $C_{27}H_{26}N_4O_3$

Beispiel 11.0

25 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

580 mg 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 4.0) und 140 ml Acrylsäuremethylester werden in 20 ml Acetonitril und 11 ml Dimethylformamid gelöst und 11 mg Palladium(II)-acetat, 2 ml Triethylamin und 30 mg Tri-ortho-tolyl-phosphin zugegeben. Die Lösung wird für 10 Stunden bei 90°C unter Stickstoff als Schutzgas gerührt. Nach dem Abkühlen wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol 20:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 450 mg (84% der Theorie),

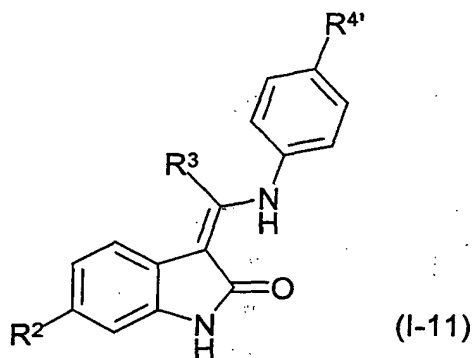
R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 1:1)

Fp. 228-232 °C

 $C_{27}H_{24}ClN_3O_5S$ Massenspektrum: $m/z = 537/539 [M]^+$

5

Analog Beispiel 11.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-11 hergestellt:



Bei- spiel	R²	R³	R⁴	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _f - Wert*
11.1	-Cl		-CH₂-NMe₂	4.1	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	486/488 [M-H] ⁻	150- 155	0.50 (A)
11.2	-F		-CH₂-NMe₂	9.0	C ₂₇ H ₂₅ FN ₄ O ₂	455 [M-H] ⁻	269- 270	0.20 (B)
11.3	-F		-CH₂-NMe₂	9.0	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₃	470 [M-H] ⁻	205- 208	0.65 (A)
11.4	-F		-CH₂-NMe₂	4.1	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₃	472 [M+H] ⁺	138- 140	0.45 (A)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 5:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,01

5 Beispiel 12.03-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

10 1.0 g 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 11.1) werden in 100 ml Methanol gelöst und 200 mg 10-prozentiges Palladium/Kohlenstoff als Katalysator zugegeben.

Anschließend wird für 6 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Vakuum bei 100°C getrocknet.

15 Ausbeute: 900 mg (90% der Theorie),

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

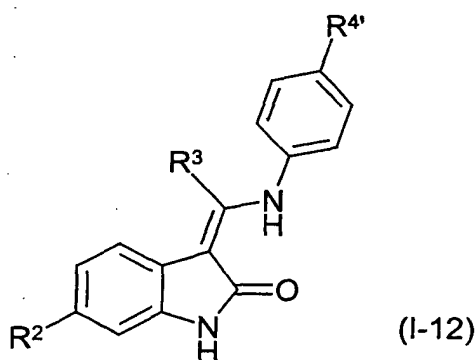
Fp. 160 °C

C₂₈H₂₈ClN₃O₃

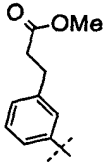
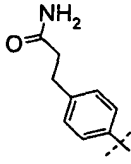
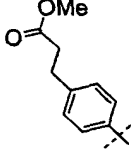
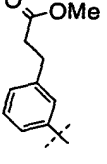
Massenspektrum: m/z = 490/492 [M+H]⁺

20

Analog Beispiel 12.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-12 hergestellt:



Bei- spiel	R ²	R ³	R ^{4'}	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _F Wert*
---------------	----------------	----------------	-----------------	-------	--------------	---------------------	-------------	-------------------------

12.1	-Cl		-N(Me)- SO ₂ Me	11.0	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₅ S	538/540 [M-H] ⁻	148- 150	0.50 (A)
12.2	-F		-CH ₂ -NMe ₂	11.2	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	459 [M+H] ⁺	150	0.70 (B)
12.3	-F		-CH ₂ -NMe ₂	11.3	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	140	0.35 (A)
12.4	-F		-CH ₂ -NMe ₂	11.4	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	140- 142	0.30 (A)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 5:1:0,01

5

Beispiel 13.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-amino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- 10 130 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-nitro-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 5.18) werden in 20 ml Ethanol und 20 ml Essigester gelöst und 100 mg Raney-Nickel als Katalysator zugegeben. Anschließend wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit wenig Diisopropylether gewaschen und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak 30:1:0.1 als
- 15 Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird mit wenig Diisopropylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

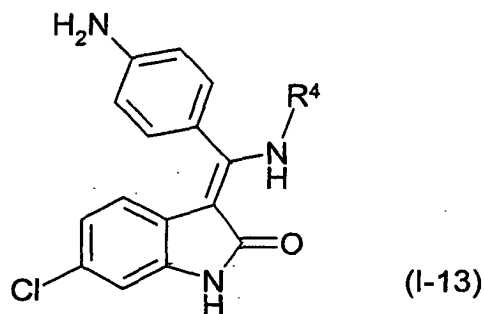
Ausbeute: 80 mg (66% der Theorie),

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 20:1:0.1)

Fp. 263-264 °C

 $C_{24}H_{23}ClN_4O$ Massenspektrum: $m/z = 419/421 [M+H]^+$

- 5 Analog Beispiel 13.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-13 hergestellt:



Bei- spiel	R ⁴	R ^{4'}	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _f - Wert*
13.1		-N(Me)-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	5.21	C ₂₆ H ₂₆ ClN ₅ O ₂	476/478 [M+H] ⁺	275- 276	0.10 (A)
13.2			5.20	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₆ O ₂	529/531 [M-H] ⁻	268- 269	0.15 (A)
13.3		-N(COMe)-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	5.19	C ₂₇ H ₂₈ ClN ₅ O ₂	490/492 [M+H] ⁺	270	0.25 (A)
13.4			5.22	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₅ O ₂	488/490 [M+H] ⁺	279- 280	0.30 (A)

*Fließmittelgemische:

- 10 (A): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1

Beispiel 14.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

900 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 5.23) werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst, 30 ml methanolischer Ammoniak zugegeben und 200 mg Raney-Nickel als Katalysator zugesetzt. Anschließend wird für 2 Stunden 15 Minuten bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit wenig Methanol und Diethylether gewaschen. Zur Freisetzung der Base wird der Rückstand in 1N Natronlauge aufgenommen und viermal mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 680 mg (75% der Theorie),

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

Fp. 211-214 °C

C₂₅H₂₅ClN₄O

Massenspektrum: m/z = 433/435 [M+H]⁺

Beispiel 15.0

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1,39 g 1-Acetyl-3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst, 30 ml methanolischer Ammoniak zugegeben und 200 mg Raney-Nickel als Katalysator zugesetzt. Anschließend wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit wenig Methanol und Diethylether gewaschen. Zur Freisetzung der Base wird der Rückstand in 1N Natronlauge aufgenommen und viermal mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wird über eine Kieselgelsäule mit einem Gradienten von Methylenchlorid und Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:1:0,1 als

Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 700 mg (54% der Theorie),

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

5 Fp. 232-235 °C

C₃₀H₃₃ClN₆O₂

Massenspektrum: m/z = 544/546 [M]⁺

Beispiel 16.0

10

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-hydroxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

100 mg 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-benzyloxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 4.9) werden in 2
15 ml Trifluoressigsäure gelöst und für 5 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel abgezogen. Zur Freisetzung der Base wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und konzentrierter Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion zugegeben. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet.

20 Ausbeute: 10 mg (12% der Theorie),

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

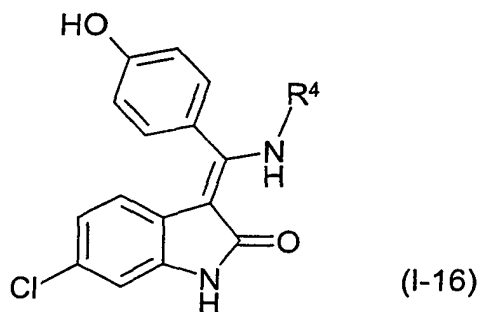
Fp. 174-176 °C

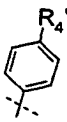
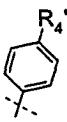
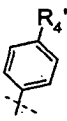
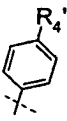
C₂₉H₃₀ClN₅O₃

Massenspektrum: m/z = 532/534 [M+H]⁺

25

Analog Beispiel 16.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-16 hergestellt:



Bei- spiel	R ⁴	R ^{4'}	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _F - Wert*
16.1		-N(Me)-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	4.8	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	477/479 [M+H] ⁺	239- 241	0.50 (A)
16.2		-N(COMe)-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	4.10	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	491/493 [M+H] ⁺	249- 251	0.40 (A)
16.3		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ - NMe ₂	4.11	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	503/505 [M-H] ⁻	169- 170	0.30 (A)
16.4		-CH ₂ -NMe ₂	4.7	C ₂₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₂	418/420 [M-H] ⁻	215- 217	0.05 (B)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 4:1

5 (A): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol 10:1

Beispiel 17.03-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon-
trifluoacetat

180 mg 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 1.30) werden in 5 ml Methylenchlorid gelöst und 0,5 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Der Ansatz wird für 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel weitgehend abgezogen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 110 mg (60% der Theorie),

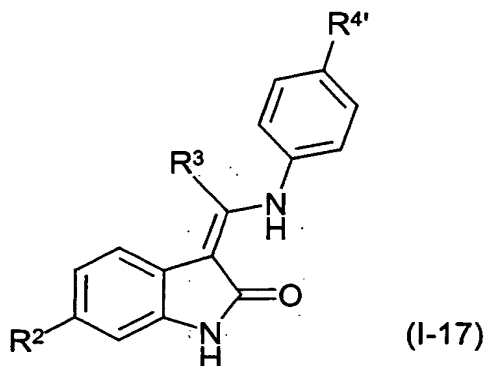
R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 260 °C

C₂₄H₂₂ClN₃O


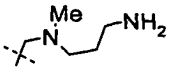





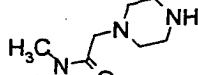






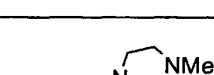
Massenspektrum: $m/z = 402/404$ $[M-H]^-$

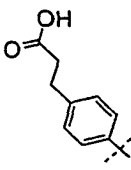
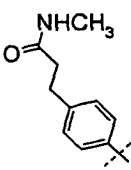
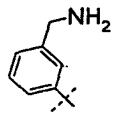
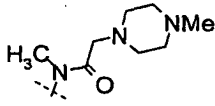
Analog Beispiel 17.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-17 hergestellt:



5

Bei- spiel	R ²	R ³	R ⁴	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _r - Wert*
17.1	-Cl		-CH ₂ -NHMe	1.43	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O	388/390 [M-H] ⁻	250	0.15 (A)
17.2	-Cl			1.50	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₅ O ₂	514/516 [M-H] ⁻	224	0.25 (A)
17.3	-Cl			1.52	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O	443/445 [M-H] ⁻	240	0.25 (A)
17.4	-Cl			1.67	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₄ O ₂	457/459 [M-H] ⁻	289	0.25 (A)
17.5	-Cl		-CH ₂ -NH ₂	1.77	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₃ O	374/376 [M-H] ⁻	265	0.70 (B)
17.6	-Cl			1.79	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₅ O ₂	528/530 [M-H] ⁻	164	0.70 (B)
17.7	-Cl			1.84	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₅ O ₂	500/502 [M-H] ⁻	172	0.70 (B)

17.8	-Cl			1.87	$C_{26}H_{27}ClN_4O$	447/449 [M+H] ⁺	221	0.70 (B)
17.9	-Cl		-CH ₂ -NHMe	5.11	$C_{27}H_{25}ClN_4O_2$	473/475 [M+H] ⁺	240- 244	0.25 (C)
17.10	-Br		-CH ₂ -NHEt	6.5	$C_{24}H_{22}BrN_3O$	446/448 [M-H] ⁻	274- 276	0.10 (A)
17.11	-Br		-CH ₂ -NHMe	6.17	$C_{23}H_{20}BrN_3O$	456/458 [M+Na] ⁺	252- 255	0.40 (C)
17.12	-CN		-CH ₂ -NHEt	7.5	$C_{25}H_{22}N_4O$	393 [M-H] ⁻	249	0.25 (A)
17.13	-CN			7.18	$C_{29}H_{28}N_6O_2$	491 [M-H] ⁻	146	0.15 (A)
17.14	-F		-CH ₂ -NHEt	8.4	$C_{24}H_{22}FN_3O$	386 [M-H] ⁻	285- 288	0.40 (D)
17.15	-F		-CH ₂ -NHMe	8.16	$C_{23}H_{20}FN_3O$	372 [M-H] ⁻	251	0.15 (C)
17.16	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.13	$C_{25}H_{25}FN_4O$	415 [M-H] ⁻	168- 175	0.25 (C)
17.17	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.19	$C_{26}H_{27}FN_4O$	431 [M+H] ⁺	155- 160	0.45 (E)
17.18	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.18	$C_{25}H_{25}FN_4O$	417 [M+H] ⁺	203- 207	0.25 (C)
17.19	-F			9.17	$C_{30}H_{33}FN_6O_2$	529 [M+H] ⁺	170- 175	0.15 (C)

17.20	-F		-CH ₂ -NHMe	20.11	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	446 [M+H] ⁺	245- 251	0.20 (F)
17.21	-F		-CH ₂ -NHMe	21.22	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	459 [M+H] ⁺	239- 243	0.30 (C)
17.22	-F			9.55	C ₃₀ H ₃₃ FN ₆ O ₂	529 [M+H] ⁺	n. b.	n. b.

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 10:1

5 (C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1

(D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,01

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:2:0,2

(F): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 3:2

10 Beispiel 18.03-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

600 mg 3-Z-[1-(4-(N-(Phthalimido-2-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 1.42) werden in 30 ml Ethanol gelöst und 500 mg Hydrazinhydrat(80%) zugegeben. Der Ansatz wird für 4 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 20 ml Methylenchlorid zugegeben und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wird eingedampft und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 100 mg (22% der Theorie),

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

Fp. 204-206 °C

 $C_{24}H_{21}ClN_4O_2$ Massenspektrum: $m/z = 432/434 [M]^+$ 5 Beispiel 19.03-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

450 mg 3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 1.2) werden in 10 ml Ethanol gelöst und 2 ml 1N Natronlauge zugegeben. Der Ansatz wird für 3 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 2 ml 1N Salzsäure zugegeben und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Ethanol und Diethylether nachgewaschen.

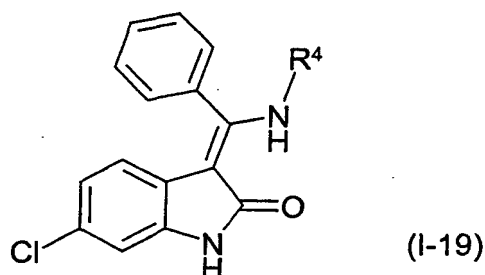
Ausbeute: 320 mg (76% der Theorie),

15 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

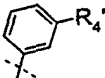
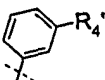
Fp. 333-334 °C (Zersetzung)

 $C_{22}H_{15}ClN_2O_3$ Massenspektrum: $m/z = 389/391 [M-H]^-$

20 Analog Beispiel 19.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-19 hergestellt:



Bei- spiel	R^4	$R^{4'}$	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R_f Wert*
19.1		$-CH_2-COOH$	1.100	$C_{23}H_{17}ClN_2O_3$	403/405 [M-H] ⁻	277	0.25 (A)

19.2		-CH ₂ -COOH	1.74	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	403/405 [M-H] ⁻	209	0.15 (A)
19.3		-COOH	1.75	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	389/391 [M-H] ⁻	321	0.25 (A)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

5 Beispiel 20.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylene]-6-chlor-2-indolinon

900 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylene]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 12.0) werden in 10 ml Ethanol gelöst und 5 ml 1N Natronlauge zugegeben. Der Ansatz wird für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen werden 5 ml 1N Salzsäure zugegeben. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen.

15 Ausbeute: 830 mg (95% der Theorie),

R_F-Wert: 0.50 (Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1)

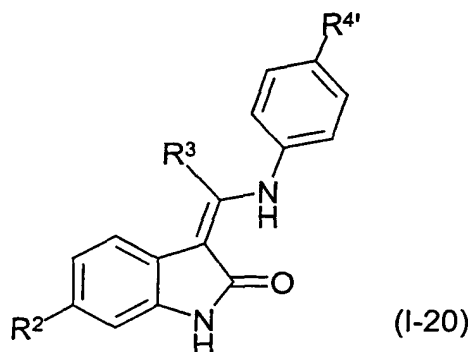
Fp. 210-215 °C

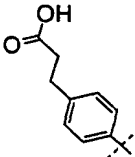
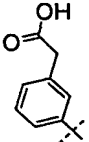
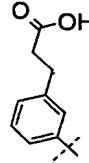
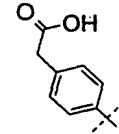
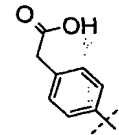
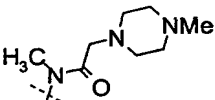
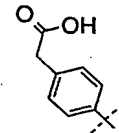
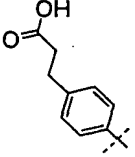
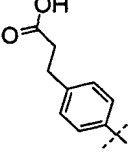
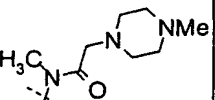
C₂₇H₂₆ClN₃O₃

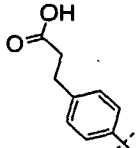
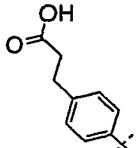
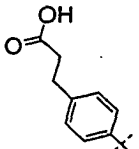
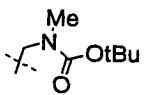
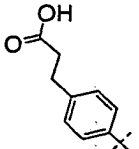
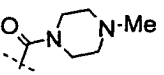
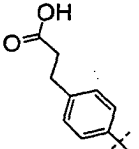

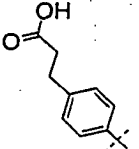
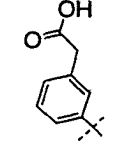
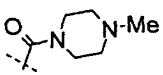
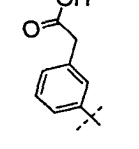
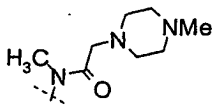
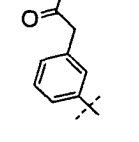
Massenspektrum: m/z = 476/478 [M+H]⁺

20

Analog Beispiel 20.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-20 hergestellt:

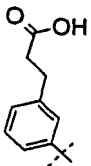
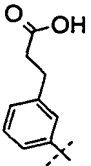


Bei- spiel	R ²	R ³	R ⁴	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _F - Wert*
20.1	-F		-CH ₂ -NMe ₂	12.3	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	250	0.65 (A)
20.2	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.12	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	444 [M-H] ⁻	278- 282	0.10 (B)
20.3	-F		-CH ₂ -NMe ₂	12.4	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	458 [M-H] ⁻	198- 200	0.20 (C)
20.4	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.10	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	444 [M-H] ⁻	212- 216	0.30 (D)
20.5	-F			9.15	C ₃₁ H ₃₂ FN ₅ O ₄	558 [M+H] ⁺	260- 263	0.20 (D)
20.6	-F		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	9.14	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S	553 [M+H] ⁺	246- 249	0.30 (D)
20.7	-F		-NMe-(CO)- CH ₃	9.20	C ₂₇ H ₂₄ FN ₃ O ₄	474 [M+H] ⁺	286- 290	0.60 (E)
20.8	-F			9.21	C ₃₂ H ₃₄ FN ₅ O ₄	570 [M-H] ⁻	215- 222	0.20 (D)

20.9	-F		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	9.22	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	160- 165	0.20 (D)
20.10	-F		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	9.23	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	153- 158	0.15 (D)
20.11	-F			9.24	C ₃₁ H ₃₂ FN ₃ O ₅	546 [M+H] ⁺	215- 219	0.60 (E)
20.12	-F			9.25	C ₃₀ H ₂₉ FN ₄ O ₄	529 [M+H] ⁺	179- 186	0.25 (E)
20.13	-F			9.26	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	483 [M+H] ⁺	264- 267	0.65 (E)
20.14	-F		-SO ₂ Me	9.27	C ₂₅ H ₂₁ FN ₂ O ₅ S	481 [M+H] ⁺	146- 155	0.70 (E)
20.15	-F			9.30	C ₂₉ H ₂₇ FN ₄ O ₄	515 [M+H] ⁺	251	0.70 (E)
20.16	-F			9.28	C ₃₁ H ₃₂ FN ₅ O ₄	558 [M+H] ⁺	234	0.10 (E)
20.17	-F		-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	9.31	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₄	503 [M+H] ⁺	203	0.60 (E)

20.18	-F		-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₄ -NMe ₂	9.34	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	251	n. b.
20.19	-F		-H	9.45	C ₂₃ H ₁₇ FN ₂ O ₃	387 [M-H] ⁻	130	0.60 (E)
20.20	-F		-SO ₂ Me	9.46	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O ₅ S	467 [M+H] ⁺	139	0.55 (E)
20.21	-F			9.47	C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₃	469 [M+H] ⁺	157	0.35 (E)
20.22	-F		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂)-(CO)- NMe ₂	9.48	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₆ S	567 [M+H] ⁺	183	0.55 (E)
20.23	-F		-H	9.35	C ₂₃ H ₁₇ FN ₂ O ₃	389 [M+H] ⁺	237- 240	0.10 (D)
20.24	-F			9.36	C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₃	469 [M+H] ⁺	259- 265	0.15 (D)
20.25	-F		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	9.44	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	274- 278	0.15 (D)
20.26	-F		-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	9.39	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₄	503 [M+H] ⁺	258- 264	0.20 (D)

20.27	-F			9.37	$C_{29}H_{27}FN_4O_4$	515 [M+H] ⁺	279- 282	0.15 (D)
20.28	-F		-SO ₂ Me	9.42	$C_{24}H_{19}FN_2O_5S$	467 [M+H] ⁺	260- 266	0.35 (F)
20.29	-F		-N(COMe)- CH ₃	9.40	$C_{26}H_{22}FN_3O_4$	460 [M+H] ⁺	290- 294	0.30 (F)
20.30	-F		-N(SO ₂ Me)- CH ₂ -(CO)- NMe ₂	9.38	$C_{28}H_{27}FN_4O_6S$	567 [M+H] ⁺	238- 242	0.30 (F)
20.31	-F		-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	9.41	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 [M+H] ⁺	250- 255	0.35 (F)
20.32	-F		-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	9.43	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 [M+H] ⁺	184- 190	0.25 (F)
20.33	-F			9.51	$C_{32}H_{34}FN_5O_4$	572 [M-H] ⁻	170- 175	0.40 (C)
20.34	-F		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	9.29	$C_{28}H_{29}FN_4O_5S$	553 [M+H] ⁺	180	0.60 (C)
20.35	-F		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	9.52	$C_{29}H_{31}FN_4O_5S$	567 [M+H] ⁺	196- 199	0.30 (C)

20.36	-F		-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	9.53	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	150	0.20 (C)
20.37	-F		-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	9.54	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	206- 210	0.30 (A)

***Fließmittelgemische:**

(A): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 8:2

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1

(D): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 3:2

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

(F): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 7:3

10 Beispiel 21.03-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

480 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxyethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 20.0), 350 mg TBTU, 150 mg HOBt und 420 ml
 15 Triethylamin werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 620 mg N-Hydroxysuccinimid-Ammoniumsalz zugegeben. Der Ansatz wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der
 Rückstand in wenig Essigester und Wasser suspendiert, abfiltriert und mit Wasser
 20 nachgewaschen. Der Rückstand wird über eine Aluminiumoxidsäule (Aktivität 2-3) mit Methylenchlorid/Ethanol 20:1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird aus Diethylether umkristallisiert und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 370 mg (78% der Theorie),

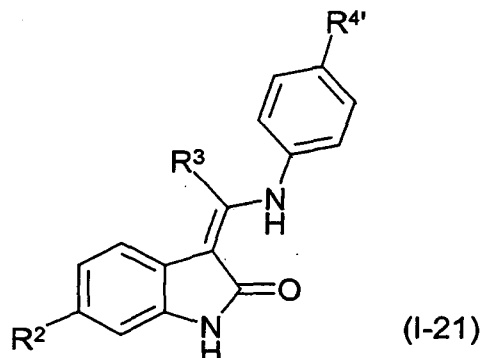
R_F-Wert: 0.40 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

25 Fp. 222-225 °C

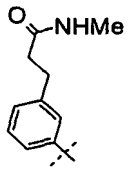
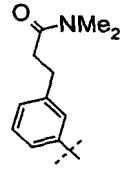
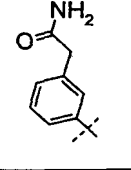
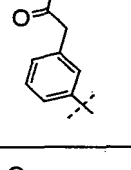
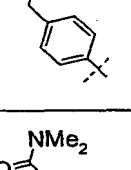
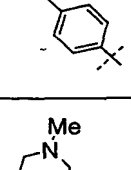
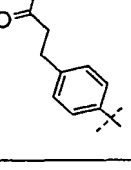
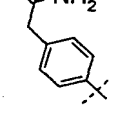
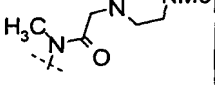
C₂₇H₂₇ClN₄O₂

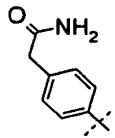
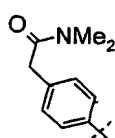
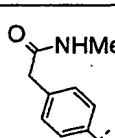
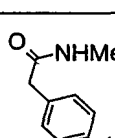
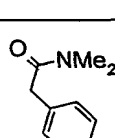
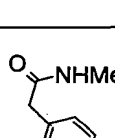
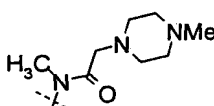
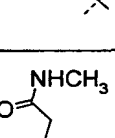
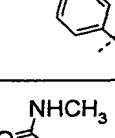
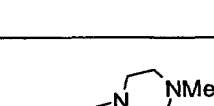
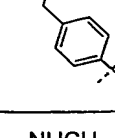
Massenspektrum: $m/z = 475/477$ $[M+H]^+$

Analog Beispiel 21.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-21 hergestellt:



Bei- spiel	R²	R³	R⁴	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _F - Wert*
21.1	-Cl		-CH₂-NMe₂	20.0 **	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₂	489/491 [M+H] ⁺	223- 225	0.50 (A)
21.2	-F		-CH₂-NMe₂	20.1 **	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	473 [M+H] ⁺	148- 150	0.40 (B)
21.3	-F		-CH₂-NMe₂	20.2 ***	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	473 [M+H] ⁺	98- 103	0.30 (C)
21.4	-F		-CH₂-NMe₂	20.3	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	459 [M+H] ⁺	223- 225	0.50 (A)

21.5	-F		-CH ₂ -NMe ₂	20.3 **	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	473 [M+H] ⁺	210- 213	0.70 (A)
21.6	-F		-CH ₂ -NMe ₂	20.3 ***	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂	487 [M+H] ⁺	213- 215	0.80 (A)
21.7	-F		-CH ₂ -NMe ₂	20.2	C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₂	443 [M-H] ⁻	115- 120	0.25 (C)
21.8	-F		-CH ₂ -NMe ₂	20.2 **	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	457 [M-H] ⁻	222- 225	0.25 (C)
21.9	-F		-CH ₂ -NMe ₂	20.4	C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₂	443 [M-H] ⁻	143- 146	0.40 (D)
21.10	-F		-CH ₂ -NMe ₂	20.1 ***	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂	487 [M+H] ⁺	198- 200	0.60 (B)
21.11	-F		-CH ₂ -NMe ₂	20.1 ****	C ₃₂ H ₃₆ FN ₅ O ₂	542 [M+H] ⁺	175	0.60 (B)
21.12	-F			20.5	C ₃₁ H ₃₃ FN ₆ O ₃	557 [M+H] ⁺	150- 156	0.40 (E)

21.13	-F		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	20.6	C ₂₈ H ₃₀ FN ₅ O ₄ S	552 [M+H] ⁺	197- 199	0.50 (D)
21.14	-F		-CH ₂ -NMe ₂	20.4 ***	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	473 [M+H] ⁺	147- 152	0.35 (D)
21.15	-F		-CH ₂ -NMe ₂	20.4 **	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	459 [M+H] ⁺	208- 214	0.35 (D)
21.16	-F		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	20.6 **	C ₂₉ H ₃₂ FN ₅ O ₄ S	566 [M+H] ⁺	218- 222	0.70 (F)
21.17	-F		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	20.6 ***	C ₃₀ H ₃₄ FN ₅ O ₄ S	580 [M+H] ⁺	199- 205	0.40 (C)
21.18	-F			20.5 **	C ₃₂ H ₃₅ FN ₆ O ₃	571 [M+H] ⁺	155- 160	0.20 (C)
21.19	-F		-N(Me)-(CO)- CH ₃	20.7 **	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₃	487 [M+H] ⁺	137- 145	0.50 (C)
21.20	-F			20.8 **	C ₃₃ H ₃₇ FN ₆ O ₃	585 [M+H] ⁺	211- 219	0.40 (C)
21.21	-F		-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	20.9 **	C ₃₀ H ₃₄ FN ₅ O ₄ S	578 [M-H] ⁻	192- 200	0.50 (C)

21.22	-F			20.11 **	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 [M+H] ⁺	180- 187	0.50 (C)
21.23	-F			20.13 **	$C_{29}H_{26}FN_5O_2$	496 [M+H] ⁺	262- 266	0.40 (C)
21.24	-F		-SO ₂ Me	20.14 **	$C_{26}H_{24}FN_3O_4S$	494 [M+H] ⁺	180- 188	0.60 (C)
21.25	-F			20.12 **	$C_{31}H_{32}FN_5O_3$	542 [M+H] ⁺	226- 230	0.50 (C)
21.26	-F			20.16 **	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	571 [M+H] ⁺	213	0.10 (G)
21.27	-F			20.15 **	$C_{30}H_{30}FN_5O_3$	528 [M+H] ⁺	245	0.40 (G)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0,01

(B): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1

5 (C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1

(D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 6:1:0,1

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0,1

(F): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 7:1:0,1

(G): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

** mit Methylammoniumchlorid als Basenäquivalent

*** mit Dimethylammoniumchlorid als Basenäquivalent

**** mit Piperidin-Hydrochlorid als Basenäquivalent

Beispiel 22.0

5

3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-1,3-dihydro-indol-2-thion

460 mg 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 1.35) werden in 5 ml Pyridin gelöst und 220 mg

10 Phosphorpentasulfid zugegeben. Der Ansatz wird für 2 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt und 0,5 ml konzentrierter Ammoniak zugegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und über eine

Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird aus Petrolether umkristallisiert und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

15 Ausbeute: 300 mg (63% der Theorie),

R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 250-252 °C

C₂₇H₂₇ClN₄S

Massenspektrum: m/z = 475/477 [M+H]⁺

20

Beispiel 23.0

3-Z-[1-(4-(N-Acetylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

25 61 mg 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 18.0) werden in 3 ml Essigsäure gelöst und 0.1 ml Acetanhydrid zugegeben. Der Ansatz wird für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in wenig Wasser suspendiert und abgesaugt. Das Produkt wird im Vakuum bei 100°C

30 getrocknet.

Ausbeute: 60 mg (90% der Theorie),

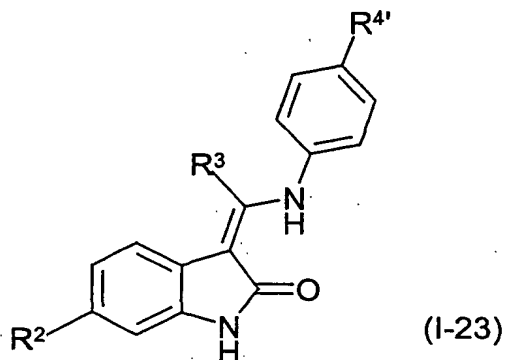
R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 291-292 °C

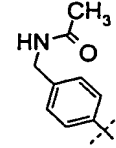
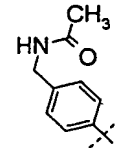
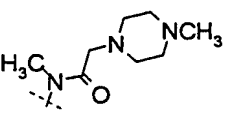
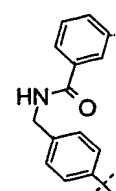
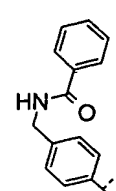
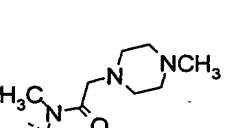
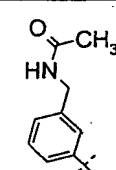
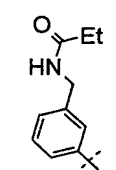
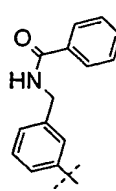
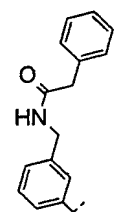
C₂₆H₂₃ClN₄O₃

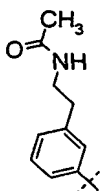
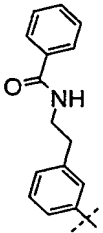
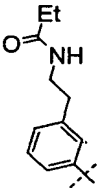
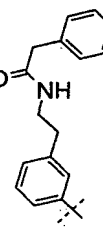
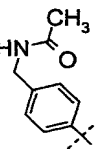
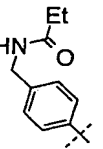
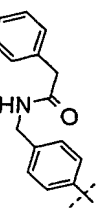
Massenspektrum: $m/z = 497/499 [M+Na]^+$ ²⁰⁷

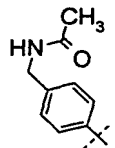
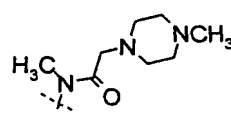
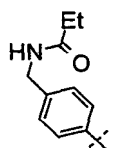
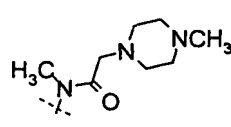
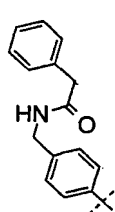
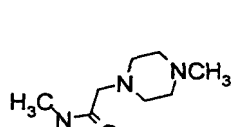
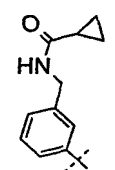
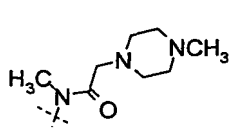
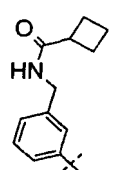
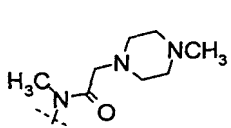
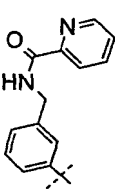
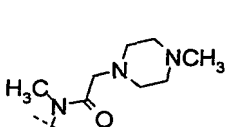
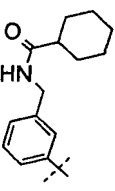
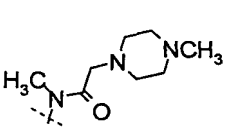
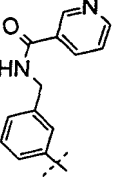
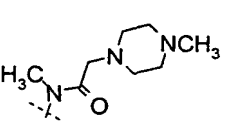
Analog Beispiel 23.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-23 hergestellt:

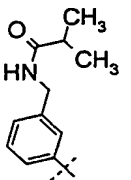
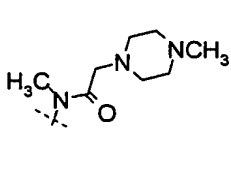
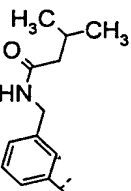
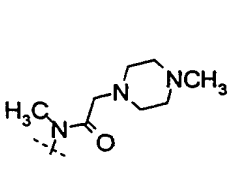
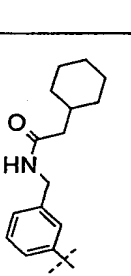
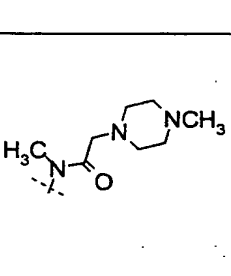
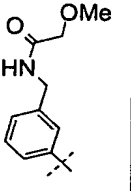
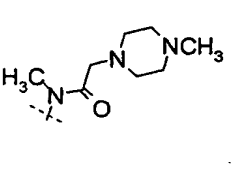
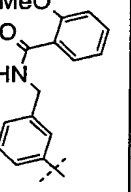
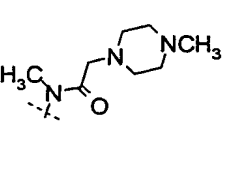
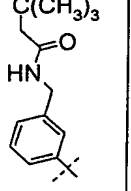
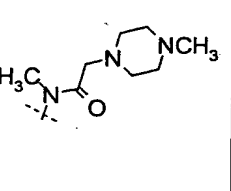
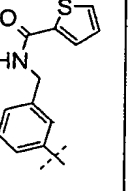
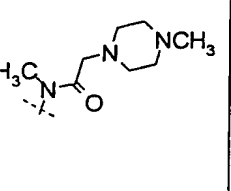


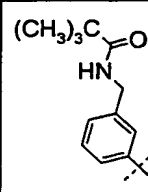
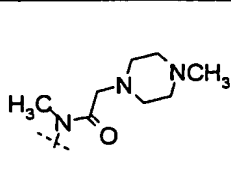
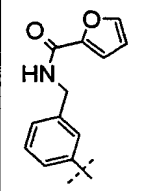
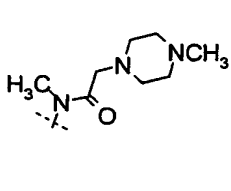
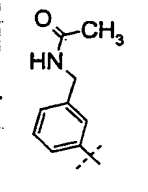
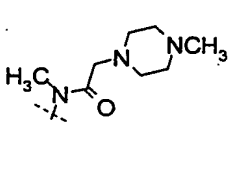
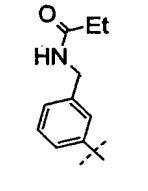
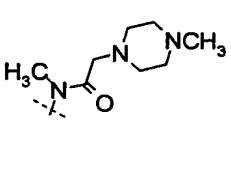
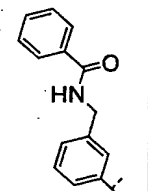
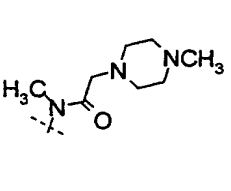
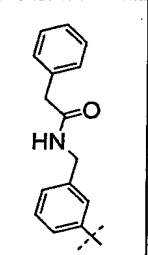
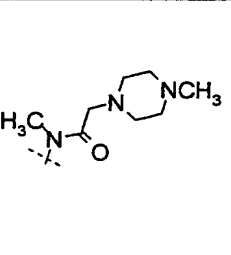
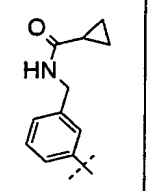
Bei- spiel	R ²	R ³	R ^{4'}	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _f - Wert*
23.1	-Cl		-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	13.3	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₅ O ₃	530/532 [M-H] ⁻	187- 188	0.15 (A)
23.2	-Cl		-N(Me)-(CO)- CH ₂ -NMe ₂	13.1	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₅ O ₃	518/520 [M+H] ⁺	249- 250	0.15 (A)
23.3	-Cl			13.2	C ₃₁ H ₃₃ ClN ₆ O ₃	571/573 [M-H] ⁻	168- 170	0.10 (A)
23.4	-Cl			13.4	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₅ O ₃	528/530 [M-H] ⁻	160	0.15 (A)
23.5	-Cl		-CH ₂ -NMe ₂	13.0	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O ₂	459/461 [M-H] ⁻	158- 159	0.25 (A)

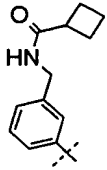
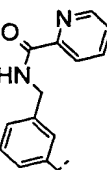
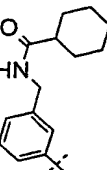
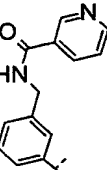
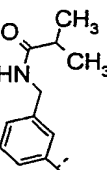
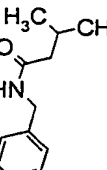
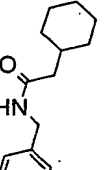
23.6	-Cl		-CH ₂ -NMe ₂	14.0	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₂	473/475 [M-H] ⁻	219- 220	0.30 (B)
23.7	-Cl			15.0	C ₃₂ H ₃₅ ClN ₆ O ₃	585/587 [M-H] ⁻	252- 255	0.25 (B)
23.8	-Cl		-CH ₂ -NMe ₂	14.0	C ₃₂ H ₂₉ ClN ₄ O ₂	535/537 [M-H] ⁻	238 (Zer.)	0.45 (B)
23.9	-Cl			15.0	C ₃₇ H ₃₇ ClN ₆ O ₃	647/649 [M-H] ⁻	282- 284	0.40 (B)
23.10	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	457 [M-H] ⁻	245- 250	0.40 (C)
23.11	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	471 [M-H] ⁻	212- 214	0.35 (D)
23.12	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₂ H ₂₉ FN ₄ O ₂	519 [M-H] ⁻	237- 240	0.40 (D)
23.13	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₂	533 [M-H] ⁻	187- 190	0.30 (D)

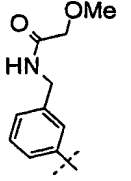
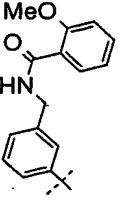
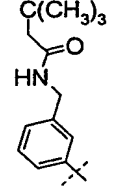
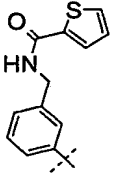
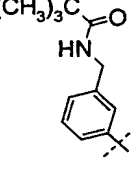
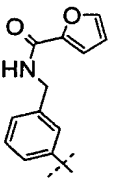
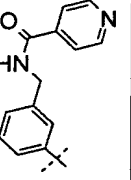
23.14	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.17	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	471 [M-H] ⁻	234- 237	0.30 (D)
23.15	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.17	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₂	533 [M-H] ⁻	144- 150	0.45 (C)
23.16	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.17	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂	485 [M-H] ⁻	235- 237	0.25 (D)
23.17	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.17	C ₃₄ H ₃₃ FN ₄ O ₂	547 [M-H] ⁻	217- 220	0.30 (D)
23.18	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.18	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	457 [M-H] ⁻	112- 120	0.25 (D)
23.19	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.18	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	586 [M+H] ⁺	176- 180	0.30 (D)
23.20	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.18	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₂	535 [M+H] ⁺	80- 85	0.35 (D)

23.21	-F			17.19	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	569 [M-H] ⁻	230- 235	0.35 (D)
23.22	-F			17.19	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	583 [M-H] ⁻	205- 210	0.30 (D)
23.23	-F			17.19	$C_{38}H_{39}FN_6O_3$	645 [M-H] ⁻	217- 220	0.35 (D)
23.24	-F			17.22	$C_{34}H_{37}FN_6O_3$	597 [M+H] ⁺	209- 212	0.30 (D)
23.25	-F			17.22	$C_{35}H_{39}FN_6O_3$	611 [M+H] ⁺	190- 193	0.30 (D)
23.26	-F			17.22	$C_{36}H_{36}FN_7O_3$	634 [M+H] ⁺	160- 163	0.30 (D)
23.27	-F			17.22	$C_{37}H_{43}FN_6O_3$	639 [M+H] ⁺	223- 227	0.30 (D)
23.28	-F			17.22	$C_{36}H_{36}FN_7O_3$	634 [M+H] ⁺	170- 175	0.25 (D)

23.29	-F			17.22	$C_{34}H_{39}FN_6O_3$	599 [M+H] ⁺	194- 196	0.20 (D)
23.30	-F			17.22	$C_{35}H_{41}FN_6O_3$	613 [M+H] ⁺	197- 200	0.70 (E)
23.31	-F			17.22	$C_{38}H_{45}FN_6O_3$	653 [M+H] ⁺	130- 135	0.75 (E)
23.32	-F			17.22	$C_{33}H_{37}FN_6O_4$	601 [M+H] ⁺	155- 159	0.60 (E)
23.33	-F			17.22	$C_{38}H_{39}FN_6O_4$	663 [M+H] ⁺	168- 172	0.35 (C)
23.34	-F			17.22	$C_{36}H_{43}FN_6O_3$	627 [M+H] ⁺	85- 90	0.35 (C)
23.35	-F			17.22	$C_{35}H_{35}FN_6O_3S$	639 [M+H] ⁺	170- 175	0.25 (C)

23.36	-F			17.22	$C_{35}H_{41}FN_6O_3$	613 [M+H] ⁺	242- 245	0.30 (C)
23.37	-F			17.22	$C_{35}H_{35}FN_6O_4$	623 [M+H] ⁺	155- 160	0.65 (F)
23.38	-F			17.22	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	571 [M+H] ⁺	190- 195	0.60 (F)
23.39	-F			17.22	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	585 [M+H] ⁺	203- 209	0.65 (E)
23.40	-F			17.22	$C_{37}H_{37}FN_6O_3$	633 [M+H] ⁺	145- 150	0.60 (F)
23.41	-F			17.22	$C_{38}H_{39}FN_6O_3$	647 [M+H] ⁺	148- 151	0.65 (F)
23.42	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	$C_{29}H_{29}FN_4O_2$	485 [M+H] ⁺	216- 220	0.35 (D)

23.43	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₂	499 [M+H] ⁺	214- 217	0.35 (D)
23.44	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₁ H ₂₈ FN ₅ O ₂	522 [M+H] ⁺	205- 210	0.35 (D)
23.45	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₂	527 [M+H] ⁺	235- 237	0.35 (D)
23.46	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₁ H ₂₈ FN ₅ O ₂	520 [M-H] ⁻	135- 140	0.20 (D)
23.47	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂	487 [M+H] ⁺	210- 215	0.20 (D)
23.48	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₂	501 [M+H] ⁺	202- 206	0.25 (D)
23.49	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₃ H ₃₇ FN ₄ O ₂	541 [M+H] ⁺	198- 203	0.35 (D)

23.50	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₃	489 [M+H] ⁺	173- 177	0.35 (D)
23.51	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₃	549 [M-H] ⁻	202- 207	0.50 (C)
23.52	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₁ H ₃₅ FN ₄ O ₂	513 [M-H] ⁻	203- 209	0.45 (C)
23.53	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₀ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S	527 [M+H] ⁺	245- 250	0.35 (C)
23.54	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₂	501 [M+H] ⁺	248- 252	0.45 (C)
23.55	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₀ H ₂₇ FN ₄ O ₃	511 [M+H] ⁺	216- 219	0.30 (C)
23.56	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₁ H ₂₈ FN ₅ O ₂	522 [M+H] ⁺	167- 170	0.20 (D)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 20:1:0,01

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,01

(C): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 19:1

(D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 8:2:0,2

5 (F): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

alternativ wurden als Acylierungsmittel verwendet:

Benzoylchlorid, Propionylchlorid, Phenylacetylchlorid, Cyclopropancarbonylchlorid,
Cyclobutancarbonylchlorid, Pyridin-2-yl-carbonylchlorid, Pyridin-3-yl-carbonylchlorid,

10 Pyridin-4-yl-carbonylchlorid, Cyclohexylcarbonylchlorid, Isobutyrylchlorid, 3-
Methylbutyrylchlorid, Cyclohexylmethylcarbonylchlorid, Methoxyacetylchlorid, 2-
Methoxybenzoylchlorid, tert.-Butylacetylchlorid, Thiophen-2-carbonylchlorid, Pivaloyl-
chlorid, 2-Furoyl-chlorid

15 Beispiel 24.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-phenylsulfonylaminomethyl-phenyl)-
methylen]-6-chlor-2-indolinon

100 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-
20 6-chlor-2-indolinon (Edukt 14.0) werden in 5 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0 °C 5
ml Pyridin und 45 µl Benzolsulfonylchlorid zugegeben. Der Ansatz wird für 10
Minuten bei 0 °C und anschließend für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach
dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 1N Natronlauge
suspendiert, abgesaugt und mit wenig Wasser nachgewaschen. Das Produkt wird
25 bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 87 mg (66% der Theorie),

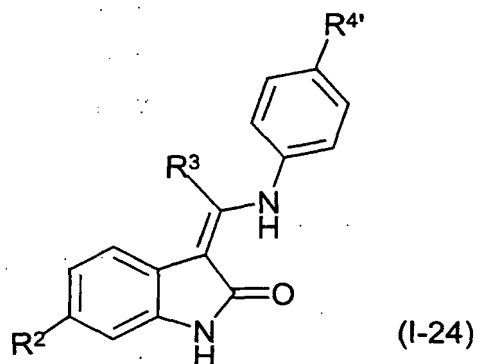
R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

Fp. 170 °C (Zers.)

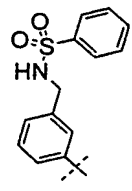
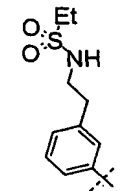
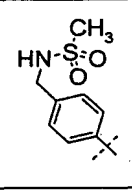
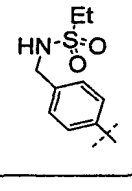
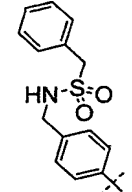
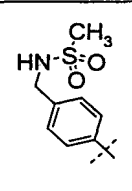
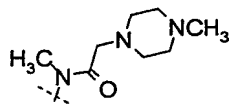
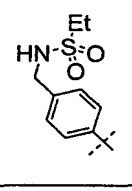
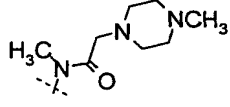
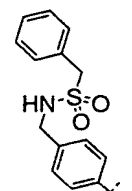
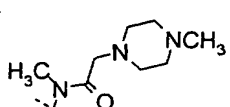
C₃₁H₂₉ClN₄O₃S

30 Massenspektrum: m/z = 573/575 [M+H]⁺

Analog Beispiel 24.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-24 hergestellt:



Bei- spiel	R ²	R ³	R ^{4'}	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _f - Wert*
24.1	-Cl			15.0 **	C ₃₁ H ₃₅ ClN ₆ O ₄ S	621/623 [M-H] ⁻	260- 263	0.20 (A)
24.2	-Cl		-CH ₂ -NMe ₂	14.0 **	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ O ₃ S	511/513 [M+H] ⁺	n. b.	0.35 (A)
24.3	-Cl			15.0	C ₃₆ H ₃₇ ClN ₆ O ₄ S	683/685 [M-H] ⁻	248- 251	0.35 (A)
24.4	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16 **	C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S	495 [M+H] ⁺	170- 180	0.30 (B)
24.5	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16 ***	C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S	509 [M+H] ⁺	200- 204	0.40 (C)

24.6	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.16	C ₃₁ H ₂₉ FN ₄ O ₃ S	557 [M+H] ⁺	125- 130	0.30 (B)
24.7	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.17 ***	C ₂₈ H ₃₁ FN ₄ O ₃ S	521 [M-H] ⁻	100- 110	0.35 (B)
24.8	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.18 **	C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S	493 [M-H] ⁻	80- 85	0.35 (B)
24.9	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.18 ***	C ₂₇ H ₂₉ FN ₄ O ₃ S	507 [M-H] ⁻	90- 100	0.40 (B)
24.10	-F		-CH ₂ -NMe ₂	17.18 ****	C ₃₂ H ₃₁ FN ₄ O ₃ S	571 [M+H] ⁺	115- 120	0.35 (B)
24.11	-F			17.19 **	C ₃₁ H ₃₅ FN ₆ O ₄ S	605 [M-H] ⁻	205- 210	0.25 (B)
24.12	-F			17.19 ***	C ₃₂ H ₃₇ FN ₆ O ₄ S	619 [M-H] ⁻	212- 215	0.25 (B)
24.13	-F			17.19 ****	C ₃₇ H ₃₉ FN ₆ O ₄ S	683 [M+H] ⁺	115- 120	0.35 (B)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,01

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1

(C): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 19:1

5

** mit Methansulfonylchlorid als Sulfonierungsmittel

*** mit Ethansulfonylchlorid als Sulfonierungsmittel

**** mit α -Toluolsulfonylchlorid als Sulfonierungsmittel

10 Beispiel 25.0

3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon x Ethansulfonsäure

15 a) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

10.25 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-chlor-2-indolinon (Edukt IX) und 8.6 g N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin (Edukt XV.204) werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und 4 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 20 ml 6 N Natronlauge zugegeben und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser zu, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit wenig Wasser und 200 ml Ethanol nach. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser extrahiert über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels wird die Substanz nochmals mit wenig Methanol gewaschen und im Vakuum bei 100 °C getrocknet. Ausbeute: 15.48 g (74% der Theorie),

25

R_F -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 5:1:0.01)

IR-Spektrum: 1645 cm^{-1}

30 Fp. 265-269 °C

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$

Massenspektrum: $m/z = 515/517 [\text{M}]^+$

Elementaranalyse: berechnet:	C 67,49	H 5,86	Cl 6,87	N 13,57
gefunden:	C 67,42	H 5,83	Cl 6,97	N 13,59

b) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon x Ethansulfonsäure

- 5 1.5 g 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon werden in 22.5 ml Methanol vorgelegt, das Gemisch auf 50°C aufgeheizt und 0.25 ml Ethansulfonsäure in 0.14 g Wasser zugetropft. Das Gemisch wird langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, schließlich mittels eines Eisbads auf 0°C. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit
10 wenig tert. Butylmethylether nachgewaschen. Der Rückstand wird im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 1.7 g (93% der Theorie),

IR-Spektrum: 1655 cm⁻¹

Fp. 307 °C

15 C₂₉H₃₀ClN₅O₂ x C₂H₆O₃S

Massenspektrum: m/z = 516/518 [M+H]⁺

Beispiel 26

20

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

25	Wirkstoff	75,0 mg
	Mannitol	50,0 mg
	Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

- 30 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 27

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

5 **Zusammensetzung:**

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

10

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

15 Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 28

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

20

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50,0 mg
	(2) Milchzucker	98,0 mg
25	(3) Maisstärke	50,0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
		215,0 mg

30 **Herstellung:**

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 29

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

5

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	350,0 mg
	(2) Milchzucker	136,0 mg
10	(3) Maisstärke	80,0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
		600,0 mg

15 Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert.

Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden

Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

20

Beispiel 30

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

25 Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50,0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
30	(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
		160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

5

Beispiel 31

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

10 Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	350,0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
15	(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
		430,0 mg

Herstellung:

20 (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

25 Beispiel 32

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

30	Wirkstoff	100,0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
	Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
		2 000,0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen
5 dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt
10 werden:

- (1) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-
6-chlor-2-indolinon
- (2) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-
15 methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (3) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-
methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (4) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-
methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (5) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-ethyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-
methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (6) 3-Z-[1-(3-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-
methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (7) 3-Z-[1-(3-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-
6-chlor-2-indolino
- (8) 3-Z-[1-(3-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-
methylen]-6-chlor-2-indolino
- (9) 3-Z-[1-(3-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-
methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (10) 3-Z-[1-(3-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-
methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (11) 3-Z-[1-(3-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-ethyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-
methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (12) 3-Z-[1-(3-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (13) 3-Z-[1-(3-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (14) 3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (15) 3-Z-[1-Anilino-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (16) 3-Z-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (17) 3-Z-[1-(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (18) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (19) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (20) 3-Z-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (21) 3-Z-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (22) 3-Z-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (23) 3-Z-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (24) 3-Z-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (25) 3-Z-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (26) 3-Z-[1-(4-(Isopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (27) 3-Z-[1-(4-(Anilinomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (28) 3-Z-[1-(4-(Isobutylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (29) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (30) 3-Z-[1-(4-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (31) 3-Z-[1-(4-((N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (32) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (33) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (34) 3-Z-[1-(4-(Dipropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (35) 3-Z-[1-(4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (36) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (37) 3-Z-[1-(4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (38) 3-Z-[1-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (39) 3-Z-[1-(4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (40) 3-Z-[1-(4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (41) 3-Z-[1-(4-(2-Amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (42) 3-Z-[1-(4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (43) 3-Z-[1-(4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (44) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (45) -Z-[1-(4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (46) 3-Z-[1-(4-(2-Acetyl-amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (47) 3-Z-[1-(4-(3-Amino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (48) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (49) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (50) 3-Z-[1-(4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (51) 3-Z-[1-(4-(N-Dipropylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (52) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Ethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (53) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Ethyl-N-propyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (54) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Methyl-N-propyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (55) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-ethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-propyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-butyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(3-amino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(3-methylamino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3-Z-[1-(4-(N-(2-(4-Morpholin-1-yl)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (73) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (74) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (75) 3-Z-[1-(4((N-Phenethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (76) 3-Z-[1-(4-Carbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (77) 3-Z-[1-(4-Methylcarbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (78) 3-Z-[1-(4-Dimethylcarbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (79) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (80) 3-Z-[1-(4-((2-Methoxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (81) 3-Z-[1-(4-(Di-(2-Methoxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (82) 3-Z-[1-(4-((N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (83) 3-Z-[1-(4-((N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (84) 3-Z-[1-(4-((2-Amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (85) 3-Z-[1-(4-((3-Amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (86) 3-Z-[1-(4-((2-Acetylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (87) 3-Z-[1-(4-((3-Acetylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (88) 3-Z-[1-(4-((2-Methylsulfonylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (89) 3-Z-[1-(4-((3-Methylsulfonylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (90) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (91) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (92) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Acetyl-amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (93) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylsulfonylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (94) 3-Z-[1-(4-(Carbamoylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (95) 3-Z-[1-(4-(Dimethylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (96) 3-Z-[1-(4-(Methylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (97) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyridin-4-yl-methylcarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (98) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Propyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (99) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Butyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (100) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (101) 3-Z-[1-(4-(N-(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (102) 3-Z-[1-(4-(N-(4-(2-Methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (103) 3-Z-[1-(4-(N-(4-(2-Ethoxy-ethyl)-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (104) 3-Z-[1-(4-(N-(4-(2-Amino-ethyl)-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (105) 3-Z-[1-(4-(N-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (106) 3-Z-[1-(4-(N-(4-(2-Phenyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (107) 3-Z-[1-(4-(N-(4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (108) 3-Z-[1-(4-(N-(Homopiperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (109) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4,5-Trimethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (110) 3-Z-[1-(4-(N-(2,4,6-Trimethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (111) 3-Z-[1-(4-(N-(trans-2,4,5-Trimethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (112) 3-Z-[1-(4-(N-(cis-2,4,5-Trimethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (113) 3-Z-[1-(4-(N-(2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (114) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-Dimethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (115) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-ethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (116) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-propyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (117) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (118) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-butyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (119) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-phenyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (120) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (121) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-aminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (122) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (123) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (124) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (125) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (126) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (127) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (128) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (129) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (130) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (131) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-aminocarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (132) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (133) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (134) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-acetyl-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (135) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-methylsulfonylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (136) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (137) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (138) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-5-nitro-6-chlor-2-indolinon
- 30 (139) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-(pyridin-3-yl-amino))-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (140) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-(pyridin-2-yl-amino))-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (141) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (142) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (143) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (144) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (145) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (146) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (147) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (148) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (149) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-aminocarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (150) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (151) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (152) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-acetylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (153) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3-methylsulfonylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (154) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (155) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (156) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (157) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (158) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (159) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (160) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (161) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (162) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (163) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (164) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (165) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (166) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (167) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (168) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (169) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (170) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (171) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (172) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyridin-4-yl-methylcarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon
- 30 (173) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
- (174) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon

- (175) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
- (176) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
- 5 (177) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
- (178) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
- (179) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-
10 anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
- (180) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
- (181) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-
anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
- 15 (182) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (183) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (184) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-
20 phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (185) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (186) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
-
- 25 (187) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (188) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (189) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylacetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 30 (190) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyrid-3-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (191) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (192) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxy-benzoyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (193) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (194) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (195) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Benzyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (196) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 10 (197) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (198) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 15 (199) 3-Z-[1-(4-(N-(Benzylmethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (200) 3-Z-[1-(4-(N-(Methylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (201) 3-Z-[1-(4-((2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 20 (202) 3-Z-[1-(4-((N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (203) 3-Z-[1-(4-(Triazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (204) 3-Z-[1-(4-(Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (205) 3-Z-[1-(4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (206) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 30 (207) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (208) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (209) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methoxyacetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (210) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (211) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (212) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Benzylmethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (213) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 10 (214) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyrid-4-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (215) 3-Z-[1-(4-(N-(Phthalimido-2-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 15 (216) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (217) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (218) 3-Z-[1-(4-(N-(Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 20 (219) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (220) 3-Z-[1-(4-(N-(Imidazol-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (221) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (222) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(Piperazin-1-yl)-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (223) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Benzylmethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 30 (224) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (225) 3-Z-[1-(4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (226) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (227) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (228) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (229) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (230) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-(pyridin-3-yl-amino))-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 10 (231) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-3-methyl-pyrrol-3-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (232) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-3-methyl-pyrrol-3-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 15 (233) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (234) 3-Z-[1-(4-(1-(2-Dimethylamino-ethyl)-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (235) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 20 (236) 3-Z-[1-(4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (237) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (238) 3-Z-[1-(4-(N-Cyclohexyl-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (239) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (240) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 30 (241) 3-Z-[1-(4-((4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (242) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (243) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (244) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (245) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (246) 3-Z-[1-(4-(N-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (247) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (248) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (249) 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (250) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (251) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (252) 3-Z-[1-(4-(N-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (253) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (254) 3-Z-[1-(4-(N-(Hydroxy-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (255) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (256) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (257) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(3-Amino-propyl)-N-methyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (258) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-homopiperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (259) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (260) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (261) 3-Z-[1-(4-(N-(1-Methyl-piperidin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (262) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (263) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (264) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (265) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-anilino)-1-phenyl-
- 10 methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (266) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (267) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-aminocarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 15 (268) 3-Z-[1-(4-(N-(1-Methyl-piperidin-4-yl-aminocarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (269) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (270) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-
- 20 phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (271) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-aminocarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (272) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyridin-4-yl-methylaminocarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-
- phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (273) 3-Z-[1-(4-(N-(1-Methyl-piperidin-4-oxy-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (274) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (275) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-
- 30 (2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (276) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (277) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (278) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (279) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (280) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (281) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (282) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 10 (283) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (284) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 15 (285) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (286) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (287) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 20 (288) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-N-methyl-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (289) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (290) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (291) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (292) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 30 (293) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (294) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (295) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (296) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (297) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (298) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (299) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-10 (2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (300) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (301) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (302) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (303) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (304) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-20 methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (305) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (306) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (307) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (308) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (309) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (310) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (311) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (312) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (313) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (314) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (315) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (316) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (317) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (318) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (319) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (320) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (321) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (322) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (323) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (324) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (325) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (326) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (327) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (328) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (329) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (330) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (331) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (332) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (333) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
-  (334) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (335) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (336) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (337) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (338) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (339) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
-  (340) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (341) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (342) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (343) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (344) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (345) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (346) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (347) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (348) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (349) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (350) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (351) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (352) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (353) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (354) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (355) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (356) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (357) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (358) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (359) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (360) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (361) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (362) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (363) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (364) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (365) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-
10 methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (366) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (367) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (368) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (369) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (370) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (371) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (372) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (373) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-
25 2-indolinon
- (374) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (375) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-
30 methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (376) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (377) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (378) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (379) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (380) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (381) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (382) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 10 (383) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (384) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (385) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (386) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (387) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 20 (388) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (389) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (390) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (391) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (392) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 30 (393) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (394) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (395) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (396) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (397) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (398) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (399) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-
10 chlor-2-indolinon
- (400) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (401) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (402) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (403) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (404) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-
20 2-indolinon
- (405) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (406) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-
● methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 25 (407) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (408) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (409) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-
30 methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (410) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (411) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (412) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (413) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 5 (414) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (415) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (416) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-
10 carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (417) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (418) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- 15 (419) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (420) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (421) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-
20 (2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (422) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (423) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-
ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (424) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (425) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (426) 3-Z-[1-(4-(Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-
30 6-fluor-2-indolinon
- (427) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (428) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (429) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (430) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (431) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (432) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (433) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 10 (434) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (435) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 15 (436) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (437) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 20 (438) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (439) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (440) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (441) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (442) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 30 (443) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (444) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (445) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (446) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (447) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (448) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (449) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 10 (450) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (451) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 15 (452) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (453) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (454) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 20 (455) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (456) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (457) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (458) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (459) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 30 (460) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (461) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (462) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (463) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (464) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (465) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 10 (466) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (467) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (468) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 15 (469) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (470) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 20 (471) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (472) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (473) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (474) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (475) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 30 (476) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (477) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (478) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (479) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (480) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (481) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (482) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 10 (483) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (484) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 15 (485) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (486) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (487) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 20 (488) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (489) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (490) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (491) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (492) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 30 (493) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (494) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (495) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (496) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 5 (497) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (498) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (499) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 10 (500) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (501) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 15 (502) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (503) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (504) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 20 (505) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (506) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 25 (507) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (508) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (509) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- 30 (510) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (511) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(512) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

5 In den obigen Tabellen bedeuten

Me Methyl,

Et Ethyl,

Pr Propyl,

10 nPr n-Propyl,

iPr Isopropyl,

nBu n-Butyl,

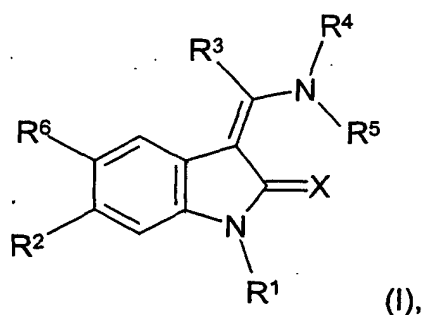
tBu tert.-Butyl und

Bn Benzyl.

15

Pat ntansprüch

5 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

10

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R¹ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Amino-
methyl-, C₁₋₃-Alkylaminomethyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminomethyl- oder eine 5- bis 7-
15 gliedrige Cycloalkyleniminomethylgruppe,

R² ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyanogruppe,R³ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe oder

20

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-,
C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder
Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder
verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten
25 sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, Phenyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-carbonyl)-amino-, Benzyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(benzyl-carbonyl)-amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenylamino-, Diphenylamino-, N-Phenyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Benzylamino-, Dibenzylamino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Heteroaryl-amino-, N-Heteroaryl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₄-alkylsulfonylamino-, Phenyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, Benzylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(benzyl-carbonyl)-amino-, Phenylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenylcarbonyl)-amino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, (C₁₋₆-Alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₆-alkyl-carbonyl)-amino-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-carbonyl)-amino-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, (C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, (Heteroaryl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(heteroaryl-carbonyl)-amino-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-sulfonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-sulfonyl)-amino-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, (C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, (Heteroaryl-sulfonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(heteroaryl-sulfonyl)-amino-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe substituiert ist,

durch eine Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, (C₁₋₃-Alkyl-amino)-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkenylgruppe,

durch eine Heteroarylgruppe oder

durch eine Cycloalkylenimino- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringgliedern, in denen jeweils eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist oder beide mit der Iminogruppe verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sind oder eine mit der Iminogruppe verknüpfte -CH₂-CH₂- Gruppe durch die Gruppe -O-CO- ersetzt ist, wobei die Carbonylgruppe der -O-CO- Gruppe mit der Iminogruppe verknüpft ist und wobei an die 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder

durch eine Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkylen-imosulfonyl-, Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl-C₁₋₃-alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringgliedern, wobei

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R⁴ eine Benzopyrazolylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-amino- oder N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-N-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R₉ substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-amino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R₉ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylsulfonylgruppe,

eine C₁₋₄-Alkoxygruppe, eine ω-C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, ω-Amino-C₂₋₃-alkoxy-, ω-(C₁₋₃-Alkylamino)-C₂₋₃-alkoxy-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, ω-(Phenyl-C₁₋₃-alkylamino)-C₂₋₃-alkoxy-, ω-[N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino]-C₂₋₃-alkoxy-, ω-(C₅₋₇-Cycloalkylenimino)-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkyl-mercaptogruppe,

eine Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylaminocarbonyl-, (Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonylgruppe,

5

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carbamoyl-, Di-N-(C₁₋₃-alkyl)-carbamoyl, Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-,

10

(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, (C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

15

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

der Cycloalkylenteil über zwei benachbarte Ringatome mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder über zwei nicht benachbarte Ringatome mit einer Methylen- oder Ethylengruppe verbrückt sein kann oder

20

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

25

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert oder

30

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NH-Gruppe oder durch ein Stickstoffatom, das durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl- oder Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder
Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein
können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cyclo-
alkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino-
carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-,
Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe
substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-,
-N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe
ersetzt sein kann,

eine durch die Gruppe R₁₀ substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

R₁₀ eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cyclo-
alkylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-
aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe
ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine
-CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine
-NH-CO-NH- oder -CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann oder eine
-(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl-, Triazolyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-(ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder Di-(ω-(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-amino-, N-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-{ω-[N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino]-(C₁₋₄-alkyl)}-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

eine N-(ω-Amino-C₂₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(ω-C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[ω-Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(ω-C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(ω-C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Guanidinogruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkylenimino-gruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Al-

kyl-carbonyl-), -N(C₁₋₄-Hydroxy-carbonyl-), -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-),
-N(Benzoyl-) oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-)-Gruppe ersetzt sein
kann,

5 wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe
verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe
ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder
mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide
mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils
10 durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet,

oder R₉ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-,
15 Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, N-[Amino-
C₁₋₃-alkyl]-aminocarbonyl-, N-[(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-aminocarbonyl-, N-
[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-aminocarbonyl-, N-[Amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-
aminocarbonyl-, N-[(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, N-(C₃-
7-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-
20 alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-
carbonylgruppe substituiert ist,

wobei in den oben erwähnten Cycloalkyleniminogruppen ein oder zwei
Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-
25 carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-
aminocarbonylgruppe ersetzt sein können oder

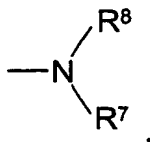
ein oder zwei Wasserstoffatome, die an ein nicht der Iminogruppe benach-
bartes Kohlenstoffatom gebunden sind, durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-,
30 Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-
C₁₋₃-alkylaminogruppe ersetzt sein können und/oder

die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylen-
iminogruppe durch eine der Gruppen -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-,

-N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)-
oder -O- ersetzt sein kann,

- 5 eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylaminogruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist oder

eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Trifluormethyl-, Amino-carbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine terminal durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe,

eine C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, Benzylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- mit 5 bis 7 Ringatomen im Cycloalkyleniminoteil, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkylcarbonyl, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe oder

eine im Phenylteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylcarbonylgruppe und

R^8 eine C_{1-3} -Alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-amino-carbonyl- oder 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-4-yl-aminocarbonylgruppe,

eine endständig durch eine (ω -Alkoxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-amino- oder *N*-[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl]-*N*-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-4} -Alkyl-carbonylgruppe oder

eine durch einen der unter R^{10} beschriebenen Reste terminal substituierte C_{2-4} -Alkyl-, Carbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl- oder Carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe bedeuten,

wobei R^{10} zusätzlich auch eine C_{5-7} -Cycloalkyloxygruppe, in der die Methylengruppe in Position 4 durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe substituiert sein kann,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-aminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

oder *N*-(Heteroaryl- C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe darstellen kann,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe bedeuten,

wobei die in den oben erwähnten Definitionen enthaltenen unsubstituierten, mono- oder disubstituierten Phenylgruppen, ob einfach gebunden oder ankondensiert, zusätzlich durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder durch eine oder zwei C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratom ersetzt sein können,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankon-

densiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

- 5 und wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

- 10 ausgenommen die Verbindungen

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-chlor-2-indolinon
und

- 15 (Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-brom-2-indolinon.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1

- 20 in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 25 R^1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, Amino-methyl-, C_{1-3} -Aminomethyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminomethyl- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminomethylgruppe,

R^2 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyanogruppe,

- 30 R^3 eine Phenyl- oder Naphthylgruppe oder

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder

verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

5

10

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, Phenyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-carbonyl)-amino-, Benzyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(benzyl-carbonyl)-amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkylsulfonyl)-amino-, Phenylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenylsulfonyl)-amino-, Benzylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(benzylsulfonyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

15

20

25

30

durch eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-, Benzylamino-C₁₋₃-alkyl-, Dibenzylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Benzylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(benzylcarbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenylcarbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-C₁₋₃-alkyl-, Diphenylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-Phenyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-Heteroaryl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl-sulfonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-sulfonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Benzyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(benzyl-sulfonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkoxy-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₆-Alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₆-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-

amino-C₁₋₃-alkyl-, (Heteroaryl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(heteroaryl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-(C₁₋₃-alkyl)-, Tetrazolyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

5 durch eine Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, (C₁₋₃-Alkyl-amino)-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, Di-(C₁₋₃-alkylamino)-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkenylgruppe oder

10 durch eine Cycloalkylenimino- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringgliedern, in denen jeweils eine oder zwei dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein können oder eine mit der Iminogruppe verknüpfte –CH₂-CH₂- Gruppe durch die Gruppe –O-CO- ersetzt sein kann, wobei die Carbonylgruppe der –O-CO- Gruppe mit der Iminogruppe verknüpft ist,

15 substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R⁴ eine Benzopyrazolyl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-ylgruppe,

20 eine Cyclohexylgruppe, die durch eine N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-amino- oder N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-N-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe substituiert ist, oder

25 eine Phenyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl- oder Naphthylgruppe, die im Kohlenstoffgerüst jeweils

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch ein C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Cyano-, Nitro-, Carboxy- oder Trifluormethylgruppe,

30 durch eine ω-Amino-C₂₋₃-alkoxy-, ω-[(C₁₋₃-Alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder Heteroarylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(ω-amino-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[ω-(Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino)-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, N-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-(ω-C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-{ω-[N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino]-(C₁₋₄-alkyl)}-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Heteroaryl-, Triazolyl- oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

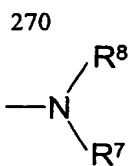
wobei in den oben erwähnten Cycloalkyleniminogruppen ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe ersetzt sein können und/oder

die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine der Gruppen -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)- oder -O- ersetzt sein kann,

durch eine Carbonylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, N-[Amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-, N-[(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-, N-[Amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

5

R^7 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-, Benzylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl- mit 5 bis 7 Ringatomen im Cycloalkyleniminoteil, C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-, (C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-sulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe oder eine im Phenylteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylcarbonylgruppe und

10

15

R^8 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-, (C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- oder *N*-Benzyl-*N*-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe, eine Amino-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-3} -Alkyl)-amino-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-gruppe,

20

eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-amino-carbonyl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl-aminocarbonyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-4-yl-aminocarbonyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-4-yl-oxy-carbonyl- oder (Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

25

eine endständig durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkyloxy-, Amino-, (C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, (ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, Di-(ω -hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, (ω -Alkoxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, Di-(ω -alkoxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-amino-, *N*-Benzyl-*N*-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, *N*-[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl]-*N*-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidin-4-yl- oder Heteroarylgruppe oder durch eine 5-

30

bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe bedeuten,

wobei die Cycloalkylengruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann und/oder

eine oder zwei mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können und/oder

die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyliminogruppe durch ein -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Benzyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)- oder -O- ersetzt sein kann und/oder

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome der Cycloalkylenimino-gruppe ein Phenylring ankondensiert sein kann,

substituiert sein können, wobei eine 2- oder 3-verknüpfte Pyrrolylgruppe zusätzlich am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe bedeuten,

wobei die in den oben erwähnten Definitionen enthaltenen unsubstituierten, mono- oder disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-sulfonyl-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe oder durch zwei Methylgruppen substituiert sein können,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

- 5 wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

10

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

15

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, [(C₁₋₃-Alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

20

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring

25

ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

zu verstehen ist und

30

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

ausgenommen die Verbindungen

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-chlor-2-indolinon
5 und

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-brom-2-indolinon.

10 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1

in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

15

R¹ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Amino-methyl-, C₁₋₃-Alkylaminomethyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminomethyl- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminomethylgruppe,

20 R² ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyanogruppe,

R³ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe oder

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-,

25 C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

30 durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-

amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-
Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, [Di-(C₁₋₃-
alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-, Benzylamino-C₁₋₃-alkyl-, Dibenzylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-
Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Benzylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-,
Phenylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-C₁₋₃-alkyl-, Diphenylamino-C₁₋₃-
alkyl-, N-Phenyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-amino-C₁₋₃-alkyl-,
N-Heteroaryl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-
alkyl-, Phenyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Benzyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-
Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-
carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-
aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₆-Alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-
Alkyl)-N-(C₁₋₆-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonyl)-
amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-,
(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-
cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-
carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-
amino-C₁₋₃-alkyl-, (Heteroaryl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-
(heteroaryl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-
(C₁₋₃-alkyl)-, Tetrazolyl-C₁₋₃-alkyl- oder Imidazolyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₄-
Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkenylgruppe oder

durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der eine oder zwei
dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe
ersetzt sein können oder eine mit der Iminogruppe verknüpfte –CH₂-CH₂-
Gruppe durch die Gruppe –O-CO- ersetzt sein kann, wobei die Carbonyl-
gruppe der –O-CO- Gruppe mit der Iminogruppe verknüpft ist,

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein
können,

R⁴ eine Benzopyrazolyl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-ylgruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die durch eine N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-
amino- oder N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe
substituiert ist, oder

eine Phenyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl- oder Naphthylgruppe, die im Kohlenstoff-
gerüst jeweils

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomben, durch ein C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-
Alkoxy-, Cyano-, Nitro-, Carboxy- oder Trifluormethylgruppe,

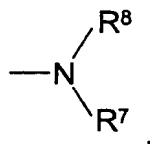
durch eine ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, Di-(C₁₋₃-
alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Imidazolyl-, C₁₋₃-
Alkyl-imidazolyl- oder [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-imidazolylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-
carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(ω-
amino-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[ω-(Di-(C₁₋₃-alkyl)-
amino)-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-
(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, N-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-
(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-(ω-C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-
alkyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-
(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-{ω-[N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino]-(C₁₋₄-alkyl)}-N-(C₁₋₃-
alkyl)-amino-, Pyridinyl-, Triazolyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-
piperidin-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, (C₁₋₃-
Alkyl)-piperazino-, (C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C₁₋₄-Alkoxy-
carbonyl)-piperazinogruppe substituiert ist,

durch eine Carbonylgruppe, die durch eine C₁₋₄-Alkoxy-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-
amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-
amino-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperidino-, Piperazino-, 4-

(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-piperazino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Furanylcarbonyl-, Pyrrolidino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe oder eine im Phenylteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylcarbonylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₄-alkyl-amino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine terminal durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder *N*-Benzyl-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe,

eine 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-aminocarbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-aminocarbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-oxy-carbonyl- oder (Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonylgruppe oder

eine endständig durch eine Hydroxy-, Amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, *N*-Benzyl-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Imidazolyl-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-

homopiperazin-1-yl-, Morpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-1-yl- oder Phthalimido-gruppe substituierte C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe bedeuten,

- 5 substituiert sein können, wobei eine 2- oder 3-verknüpfte Pyrrolylgruppe zusätzlich am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

- 10 R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe bedeuten,

wobei die in den oben erwähnten Definitionen enthaltenen unsubstituierten, mono- oder disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-,
15 Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe oder durch zwei Methylgruppen substituiert sein können,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen
20 einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroaryl-
gruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe
25 substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

30 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

5 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring
10 ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

zu verstehen ist und

15 wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,
20 ausgenommen die Verbindungen

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-chlor-2-indolinon
und

25 (Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-brom-2-indolinon.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

30 R¹, R², R³, R⁵, R⁶ und X wie in Anspruch 3 definiert sind und

R⁴ eine Benzopyrazolyl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-ylgruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die durch eine *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-amino- oder *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-*N*-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe substituiert ist, oder

- 5 eine Phenyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl- oder Naphthylgruppe, die im Kohlenstoffgerüst jeweils

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch ein C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Nitro-, Carboxy- oder Trifluormethylgruppe,

10

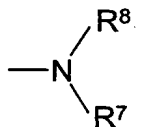
durch eine ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Imidazolyl-, C₁₋₃-Alkyl-imidazolyl- oder [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-imidazolylgruppe,

15

durch eine Carbonylgruppe, die durch eine C₁₋₄-Alkoxy-, *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-, *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-*N*-C₁₋₃-alkyl-amino-, *N*-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperidino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-piperazino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, oder

20

durch eine Gruppe der Formel



25

in der

30

R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Furanylcarbonyl-, Pyrrolidino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe oder eine im Phenylteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylcarbonylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-amino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

5 eine terminal durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe,

eine 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-aminocarbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-aminocarbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-oxy-carbonyl- oder (Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonylgruppe oder

eine endständig durch eine Hydroxy-, Amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Imidazolyl-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-, Morpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-1-yl- oder Phthalimido-
20 gruppe substituierte C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe bedeuten,

substituiert sein können, wobei eine 2- oder 3-verknüpfte Pyrrolylgruppe zusätzlich am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, bedeutet,

25 wobei die in den oben erwähnten Definitionen enthaltenen unsubstituierten, mono- oder disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe oder durch zwei Methylgruppen substituiert sein
30 können,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

5

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

10

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

15

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

20

25 zu verstehen ist und

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

30 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in der

R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ und X wie in Anspruch 3 definiert sind und

R³ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe oder

- 5 eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

10

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb,

- 15 durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

20

durch eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-, Benzylamino-C₁₋₃-alkyl-, Dibenzylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Benzylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-C₁₋₃-alkyl-, Diphenylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-Phenyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-Heteroaryl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Benzyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₆-Alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₆-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, (Heteroaryl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-

30

(heteroaryl-carbonyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-
(C_{1-3} -alkyl)-, Tetrazolyl- C_{1-3} -alkyl- oder Imidazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

durch eine Carboxy- C_{2-3} -alkenyl-, Aminocarbonyl- C_{2-3} -alkenyl- oder C_{1-4} -
Alkoxy-carbonyl- C_{2-3} -alkenylgruppe oder

durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der eine oder zwei
dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonyl-
gruppe ersetzt sein können oder eine mit der Iminogruppe verknüpfte
-CH₂-CH₂- Gruppe durch die Gruppe -O-CO- ersetzt sein kann, wobei die
Carbonylgruppe der -O-CO- Gruppe mit der Iminogruppe verknüpft ist,

substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein
können, bedeutet,

wobei die in den oben erwähnten Definitionen enthaltenen unsubstituierten, mono-
oder disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder
Iodatom oder durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, Cyano-,
Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkylamino-
oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe oder durch zwei Methylgruppen substituiert sein
können,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen
einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome
ersetzt sein können,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroaryl-
gruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe
substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

5 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

10 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein 15 Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

zu verstehen ist und

20 wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

25 6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

30 R¹ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Amino-methyl-, C₁₋₃-Alkylaminomethyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminomethyl- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminomethylgruppe,

R² ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyanogruppe,

R³ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe oder

eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomben, durch eine Trifluormethyl-,
5 C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder
Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder
verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten
sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

10 durch eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonylamino-,
Benzyloxy- oder Hydroxygruppe,

durch eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-,
Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Benzylamino-C₁₋₃-alkyl-, Dibenzylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-
15 Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-
C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-
carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Benzylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylcarbonyl-
amino-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-C₁₋₃-
alkyl-, Diphenylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-Phenyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-,
20 Heteroarylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-Heteroaryl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-
Alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Benzyl-
sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-
carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-
carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-
25 piperazin-1-yl-carbonyl-(C₁₋₃-alkyl)- oder Tetrazolyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl-
gruppe oder

30 durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der eine oder zwei
dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe
ersetzt sein können oder eine mit der Iminogruppe verknüpfte -CH₂-CH₂-
Gruppe durch die Gruppe -O-CO- ersetzt sein kann, wobei die Carbonyl-
gruppe der -O-CO- Gruppe mit der Iminogruppe verknüpft ist,

substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5 R⁴ eine Benzopyrazolyl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-ylgruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die durch eine N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-amino- oder N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

10

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Naphthylgruppe oder eine gegebenenfalls am Stickstoff durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyrrolylgruppe, die jeweils

15

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomben, durch ein C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Nitro-, Carboxy- oder Trifluormethylgruppe,

15

durch eine ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Imidazolyl-, C₁₋₃-Alkylimidazolyl- oder [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-imidazolylgruppe,

20

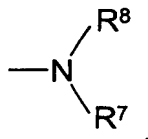
durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(ω-amino-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[ω-(Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino)-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, N-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-(ω-C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-{ω-[N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino]-(C₁₋₃-alkyl)}-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyridinyl-, Triazolyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-piperidin-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, (C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, (C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-carbonyl- oder 4-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazinogruppe substituiert ist,

25

30

durch eine Carbonylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperidino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-piperazino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Benzyl-carbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Furanylcabonyl-, Pyrrolidino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe oder eine im Phenylteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylcarbonylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkyl-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-amino-carbonyl- oder ω-[N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkylgruppe oder

eine 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-aminocarbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-aminocarbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-oxy-carbonyl- oder (Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonylgruppe oder

eine endständig durch eine Hydroxy-, Amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-amino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Imidazolyl-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-, Morpholino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 1-(C₁₋₃-

Alkyl)-piperidin-4-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-1-yl- oder Phthalimido-
gruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe bedeuten, substituiert
sein können,

5 R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe bedeuten,

wobei die in den oben erwähnten Definitionen enthaltenen unsubstituierten, mono-
10 oder disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch eine Cyano- oder eine
Methoxygruppe oder durch zwei Methylgruppen substituiert sein können, und

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen
einschließen; in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome
15 ersetzt sein können,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroaryl-
gruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe
substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist,
20 wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

25 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-
oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder
Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-
C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe
30 substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätz-
lich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe
substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Sauerstoffatom,

R¹ ein Wasserstoffatom,

R² ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyanogruppe,

R³ eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-aminogruppe oder

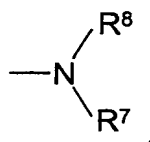
durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder (Phenyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R⁴ eine Phenylgruppe, die

durch eine endständig durch eine Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ eine C₁₋₂-Alkyl-, C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkyl- oder ω-[Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkylgruppe oder

eine endständig durch eine Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino-, Piperazino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-ylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe bedeuten, substituiert ist,

R⁵ ein Wasserstoffatom und

R⁶ ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

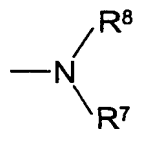
deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X, R¹, R², R³, R⁵ und R⁶ wie in Anspruch 7 definiert sind und

R⁴ eine Phenylgruppe, die

durch eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ eine C₁₋₂-Alkyl-, C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino-carbonyl-
C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkyl- oder ω-[Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkylgruppe oder

eine endständig durch eine Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino-, Piperazino- oder 4-
(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-ylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe
bedeuten, substituiert ist, bedeutet,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen
einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome
ersetzt sein können,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in
vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X, R¹, R², R⁴, R⁵ und R⁶ wie in Anspruch 7 definiert sind und

- 5 R³ eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

10 durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-aminogruppe oder

15 durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, (C₁₋₂-Alkyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder (Phenyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

20 wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

25 wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

30 10. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Sauerstoffatom,

R¹ ein Wasserstoffatom,

R² ein Bromatom,

5 R³ eine Phenylgruppe,

R⁴ eine 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-ylgruppe

oder eine Phenylgruppe, die in 4-Position

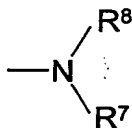
10

durch eine terminal durch eine C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[ω-(Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino)-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

15

durch eine 1-(C₁₋₃-Alkyl)-imidazol-2-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe oder

durch eine Gruppe der Formel



20

in der

R⁷ eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe und

25

R⁸ eine ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkyl-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, ω-[4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl]-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- oder ω-{N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino}-C₁₋₃-alkyl-carbonylgruppe bedeutet, substituiert ist,

30

R⁵ ein Wasserstoffatom und

R⁶ ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Sauerstoffatom,

R¹ ein Wasserstoffatom,

R² ein Fluoratom,

R³ eine Phenylgruppe, die in 3- oder 4-Position gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Iodatom oder durch eine Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₅-Alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(Phenyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(Benzyl-carbonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkylsulfonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(Phenylsulfonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(Benzylsulfonyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, 2-(Aminocarbonyl)-C₂₋₃-alkenyl- oder 2-(C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl)-C₂₋₃-alkenylgruppe substituiert ist,

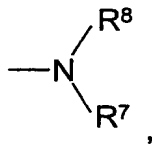
oder eine in 3-, 4- und 5-Position durch Fluoratome trisubstituierte Phenylgruppe,

R⁴ eine Phenylgruppe, die in 4-Position

durch eine terminal durch eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl]-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder *N*-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-imidazol-2-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkyl-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkyl-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, ω-[4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl]-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- oder ω-{*N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl]-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino}-C₁₋₃-alkyl-carbonylgruppe bedeutet, substituiert sein kann,

R⁵ ein Wasserstoffatom und

R⁶ ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei unter einer Herteroarylgruppe eine Pyridinyl-, Furyl- oder Thienylgruppe zu verstehen ist,

wobei in den oben erwähnten Definitionen enthaltene unsubstituierte oder mono-substituierte Phenylgruppen zusätzlich durch eine Methoxygruppe substituiert sein können und

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

5

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

10

X ein Sauerstoffatom,

R¹ ein Wasserstoffatom,

15

R² eine Cyanogruppe,

R³ eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylgruppe,

20

R⁴ eine Phenylgruppe, die in 3- oder 4-Position

durch ein Bromatom,

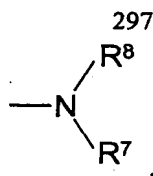
25

durch eine terminal durch eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

30

durch eine ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe und

R⁸ eine ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-(C₂₋₃-alkyl)-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, ω-(Piperazin-1-yl)-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, ω-[4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl]-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, ω-[4-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-piperazin-1-yl]-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, ω-[4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl]-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, ω-Morpholino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- oder ω-{N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino}-C₁₋₃-alkyl-carbonylgruppe bedeutet, substituiert ist,

R⁵ ein Wasserstoffatom und

R⁶ ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Stereoisomere und deren Salze.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R¹ ein Wasserstoffatom,

R² ein Chloratom,

R³ eine Phenylgruppe, die in 3- oder 4-Position gegebenenfalls

durch ein Chlor- oder Iodatomb,

durch eine Cyano-, Hydroxy-, Benzyloxy-, Amino- oder Nitrogruppe

oder durch eine Aminomethyl-, Acetylamino-, Phenylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-,
C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Acetyl-
aminomethyl-, Imidazol-1-yl-methyl-, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Carboxy-ethyl-,
2-Methoxycarbonyl-ethyl-, 2-Aminocarbonyl-ethyl-, 2-(Methylaminocarbonyl)-
ethyl- oder 2-Methoxycarbonyl-ethenylgruppe monosubstituiert ist,

oder eine 3-Hydroxy-4-nitro-phenyl-, 4-Amino-3-nitrophenyl- oder 3,4-Dimethoxy-
phenylgruppe,

R⁴ eine 5-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-pyridin-2-yl-, 2-[N-Acetyl-N-(ω-dimethyl-
amino-C₂₋₃-alkyl)-amino]-pyridin-5-yl-, Benzo-pyrazol-6-yl-, 1-Methyl-2-(4-methyl-
piperazin-1-yl-carbonyl)-pyrrol-4-yl-, 2-(N-Dimethylamino-ethyl-N-methyl-amino-
carbonyl)-pyrrol-4-yl-, 1-Methyl-2-(N-dimethylamino-ethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-
pyrrol-4-yl-, 4-(N-Dimethylamino-methylcarbonylamino)-cyclohexyl- oder 4-[(N-Di-
methylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]cyclohexylgruppe oder

eine Phenylgruppe, die in 3-Position durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-
Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Dimethylamino-C₁₋₃-alkyl- oder
Pyridin-4-yl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist oder in 4-Position

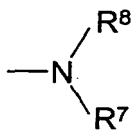
durch eine Carboxy-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkoxy-, Ethoxycarbonyl-,
Piperidin-1-yl-carbonyl-, 4-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, N-
(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl- oder N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

durch eine [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₁₋₃-alkylsulfonylgruppe,

durch eine terminal durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(2-Hydroxyethyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(2-hydroxyethyl)-amino-, Triazolyl-, N-(Methoxyethoxyethyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(Amino-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, N-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-amino- oder N-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

durch eine 1-Methyl-imidazol-2-yl-, 5-Methyl-1H-imidazol-4-yl-, 1-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-imidazol-2-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, Piperazinyl-carbonyl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonylgruppe oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Benzylcarbonyl-, Pyridinyl-carbonyl-, Furanylcabonyl-, Methoxymethylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe oder eine im Phenylteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylcarbonylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkyl-, ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkyl-, ω-[N-Benzyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkyl-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-amino-carbonyl-, (Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-amino-carbonyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl-oxy-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-amino-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe oder

eine endständig durch eine Hydroxy-, Amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-Benzyl-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(2-hydroxyethyl)-amino-, Acetylamino-, *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Imidazol-1-yl-,
5 Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-,
4-(C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl- oder Phthalimidogruppe substituierte C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe bedeuten, substituiert ist,

10 R⁵ ein Wasserstoffatom und

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe bedeuten,

15 wobei die in den obigen Definitionen erwähnten unsubstituierten oder monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch eine Methoxy- oder eine Cyanogruppe oder durch zwei Methylgruppen substituiert sein können,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen
20 einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratom
ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

25 14. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I:

(a) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

30 (b) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

(c) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

(d) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

(e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

(f) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

(g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon,

(h) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon,

(i) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon,

(j) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon,

(k) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-cyano-2-indolinon,

(l) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(m) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(n) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

5 (o) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(p) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

10 (q) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

15 (r) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(s) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

20 (t) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

(u) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

25 (v) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(w) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

30 (x) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(y) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(z) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-dimethylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(aa) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(ab) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(ac) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-acetyl-amino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

(ad) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon,

(ae) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon,

(af) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-benzoylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon und

(ag) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-acetyl-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

sowie deren Salze.

15. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 14.

16. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14, oder ein physiologisch verträgliches Salz

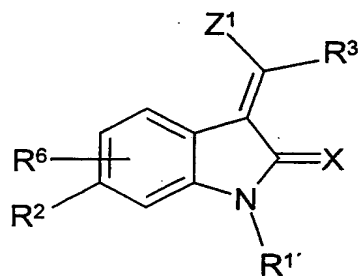
nach Anspruch 15 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

17. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14, oder eines physiologisch verträglichen Salzes nach Anspruch 15 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

18. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14, oder ein physiologisch verträgliches Salz nach Anspruch 15 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

19. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



(V),

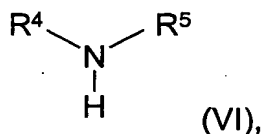
in der

die Reste Z¹ und R³ gegebenenfalls die Positionen tauschen können,
X, R², R³ und R⁶ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,

R¹ die für R¹ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei R¹ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und Z¹ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeutet,

305

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

- 5 R^4 und R^5 wie eingangs erwähnt definiert sind, umgesetzt wird und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase,

- 10 b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^4 die Gruppe R^8 enthält, wobei

R^8 eine endständig durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxygruppe, Amino-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, (ω -Hydroxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω -hydroxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, (ω -Alkoxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω -alkoxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-amino-, *N*-Benzyl-*N*-C₁₋₃-alkyl-amino-, *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-*N*-C₁₋₃-alkyl-amino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidin-4-yl- oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe bedeutet,

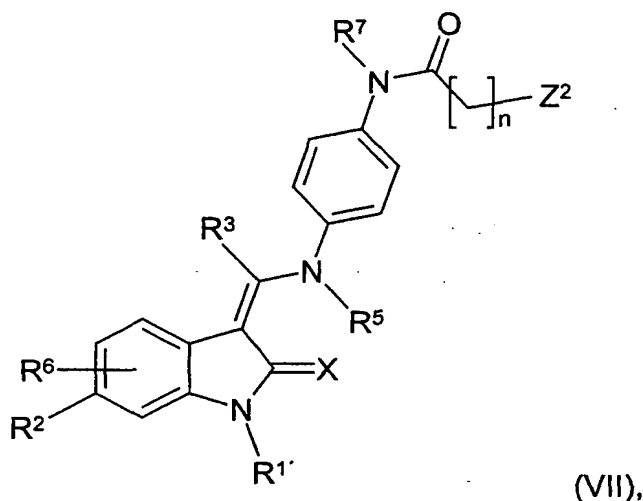
- 20 wobei die Cycloalkylengruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann und/oder

eine oder zwei mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können und/oder

- 25 die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyliminogruppe durch ein -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Benzyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)- oder -O- ersetzt sein kann und/oder

- 30 über zwei benachbarte Kohlenstoffatome der Cycloalkyleniminogruppe ein Phenylring ankondensiert sein kann:

eine Verbindung der allgemeinen Formel



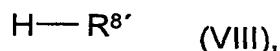
5 in der

R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 und X wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$ die für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei $R^{1'}$ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,

10 n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 und

Z^2 eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom oder eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome oder die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Hydroxid-Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid oder einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

20 $R^{8'}$ eine C_{1-3} -Alkyloxy-, Amino-, (C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, (ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, Di-(ω -hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, (ω -Alkoxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, Di-(ω -alkoxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-amino-, *N*-Benzyl-*N*- C_{1-3} -alkyl-amino-, *N*-[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl]-*N*- C_{1-3} -alkyl-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe bedeutet,

25

wobei die Cycloalkylengruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann und/oder

eine oder zwei mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können und/oder

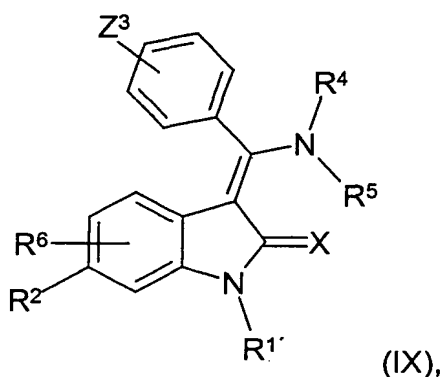
die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyliminogruppe durch ein -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Benzyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)- oder -O- ersetzt sein kann und/oder

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome der Cycloalkylenimino-
gruppe ein Phenylring ankondensiert sein kann,

umgesetzt wird und erforderlichenfalls eine verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase abgespalten wird,

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R³ eine durch eine Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, Di-(C₁₋₃-alkylamino)-carbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkenylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

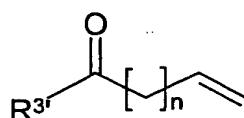
eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R², R⁴, R⁵, R⁶ und X wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$ die für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei $R^{1'}$ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und Z^3 eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom oder eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome oder die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxygruppe darstellt, mit einem Alken der allgemeinen Formel



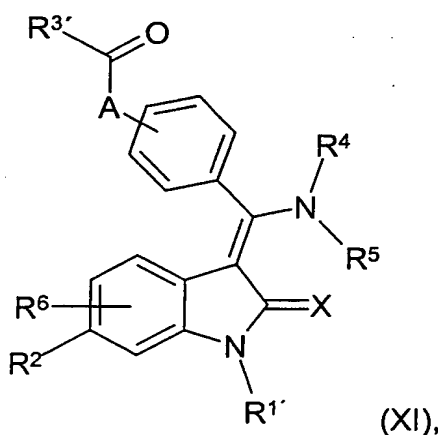
(X),

in der

$R^{3'}$ eine Amino-, (C_{1-3} -Alkylamino)-, Di-(C_{1-3} -alkylamino)- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe und n die Zahl 0 oder 1 bedeutet, umgesetzt wird,

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^3 eine durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, (C_{1-3} -Alkylamino)-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-(C_{1-3} -alkyl)gruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



(XI),

in der

R^2 , R^4 , R^5 , R^6 und X wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,

R^{1'} die für R¹ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei R^{1'} auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,

A eine C₂₋₃-Alkenylgruppe und

- 5 R³ eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, (C₁₋₃-Alkylamino)-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-ylgruppe darstellt, hydriert wird

- 10 und anschließend gegebenenfalls verwendete Schutzgruppen für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben abgespalten wird,

- und anschließend gegebenenfalls eine Alkoxycarbonylgruppe mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird, oder

- 15 eine Amino- oder Alkylaminogruppe mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird, oder

- eine Amino- oder Alkylaminogruppe mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird, oder

- 20 eine Carboxygruppe mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird, oder

- 25 eine Cycloalkyleniminogruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird, oder

- eine Nitrogruppe mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird, oder

- 30 eine Cyanogruppe mittels Reduktion in eine entsprechende Aminomethylverbindung übergeführt wird, oder

eine Arylalkyloxygruppe mittels Säure in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt wird, oder

5 eine Alkoxycarbonylgruppe mittels Verseifung in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird, oder

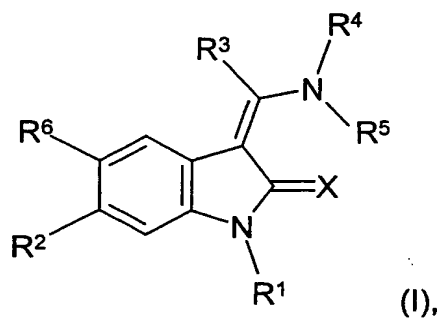
eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der
10 allgemeinen Formel I übergeführt wird, oder

eine Carbonylgruppe mittels Reaktion mit Phosphorpentasulfid in eine entsprechende Thiocarbonylverbindung übergeführt wird, oder

15 eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird.

Zusammenfassung:

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft in 6-Stellung substituierte Indolinonderivate der allgemeinen Formel



- 10 in der
R₁ bis R₆ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen
15 sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.